

In 2004 werd het Nederlands Coeliakie Consortium (= CDC, Celiac Disease Consortium) opgericht met steun van een rijksbijdrage uit het Besluit Subsidies Investerings Kennisinfrastructuur (BSIK). Met behulp van deze subsidie en een daarop volgende FES-subsidie werd tien jaar lang onderzoek uitgevoerd. In het consortium werd de kennis en onderzoekskracht van wetenschappelijke instellingen, industrie en de patiëntengemeenschap samengebracht. In tien jaar tijd zijn dankzij het consortium grote stappen gezet richting een betere diagnostisering en effectieve behandelmethoden van coeliakie en de ontwikkeling van veiliger voedsel voor coeliakiepatiënten. In dit boekje vindt u een beknopt overzicht van de resultaten van een decennium onderzoek op topniveau, nader toegelicht via een serie interviews met onderzoekers en de patiëntenvereniging.

Wat is coeliakie

Coeliakie (spreek uit seuliakíe) is een chronische aandoening waarbij de patiënten geen gluten kunnen verdragen. Het wordt daarom ook wel glutenintolerantie genoemd. Gluten is een verzamelnaam voor een groep eiwitten die voorkomen in de graansoorten tarwe, gerst en rogge.

Als een coeliakiepatiënt gluten binnenkrijgt, leidt dat tot beschadigingen van het slijmvlies van de dunne darm. In de dunne darm worden voedingsstoffen uit het voedsel opgenomen en afgegeven aan het bloed voor verdere verspreiding door het lichaam. Om die opname zo effectief mogelijk te laten verlopen, zit de darmwand vol met uitstulpingen, de darmvlokken, die het oppervlakte enorm vergroten. Bij mensen met coeliakie die regelmatig met gluten in aanraking komen, ontstaan ontstekingen aan de het slijmvlies van de darm waardoor de darmvlokken worden aangetast. Op den duur verdwijnen ze zelfs. Het darmoppervlakte wordt dan te klein om voedingsstoffen goed te kunnen opnemen, wat tot een scala aan klachten kan leiden (zie kader op pagina 5).

Meest voorkomende voedselintolerantie

Coeliakie is de meest voorkomende voedselintolerantie in de westerse wereld. Tweemaal zoveel vrouwen als mannen krijgen de ziekte. Vroeger werd coeliakie gezien als een aandoening die met name bij kinderen voorkomt, maar inmiddels is men daarvan teruggekomen; het grootste deel van de nieuwe patiënten valt in de leeftijdsgroep van 40 tot 60 jaar.

In Nederland heeft naar schatting 1 procent van de bevolking coeliakie. Dat zou in neerkomen op zo'n 170.000 coeliakiepatiënten maar zoveel bekende patiënten zijn er bij lange na niet. Dat aantal blijft steken op ca. 25.000. Een belangrijke reden daarvoor is dat de ziekte vaak niet herkend wordt omdat de symptomen zo gevarieerd zijn. Zo'n 85 procent van de patiënten wordt heel laat, fout of helemaal niet gediagnostiseerd.

Foutje van het immuunsysteem

Wat er precies voor zorgt dat iemand coeliakie krijgt, is nog onduidelijk. Wel is bekend dat erfelijke eigenschappen een cruciale rol spelen. Vrijwel alle coeliakiepatiënten hebben óf het HLA-DQ2 (95 procent) óf het HLA-DQ8 gen. Deze genen coderen voor grote moleculen met dezelfde naam die zich bevinden in de celwand. Ze behoren, zoals de naam al aangeeft, tot de familie van HLA moleculen, die cruciaal zijn in het afweersysteem. HLA moleculen pakken stukjes van de eiwitten die zich in de cel bevinden en stallen die als op een presenteerblaadje uit op de buitenkant van de celwand. Buiten de cellen 'patrouilleren' T-cellen, een soort witte bloedcellen, die voortdurend controleren of de eiwitten die gepresenteerd worden wel thuis horen in het lichaam, of ze geen kwaad kunnen voor het organisme.

Er zijn ontelbaar veel verschillende T-cellen die ieder een ander ‘fout’ stukje eiwit, oftewel antigeen, kunnen herkennen. Als dat gebeurt, onderneemt de T-cel actie om de cel waarin dat eiwit zit te vernietigen en zorgt er bovendien voor dat er nog veel meer T-cellen komen die dit bepaalde antigeen herkennen, om zo snel mogelijk ook andere geïnfecteerde cellen op te ruimen.

De HLA-DQ2 en -DQ8 moleculen in de dunne darm presenteren stukjes gluteneiwit. Nu zou dat op zich geen probleem moeten vormen; omdat gluteneiwitten niet schadelijk zijn, moet dat geen reactie van T-cellen uitlokken. Maar bij coeliakiepatiënten gaat er iets fout in het immuunsysteem. Zij hebben zogeheten glutenspecifieke T-cellen, die reageren op de stukjes gluten alsof het ziekteverwekkers zijn en actie ondernemen tegen de cellen waarop ze gepresenteerd worden. En dat leidt tot ontstekingsreacties en de afbraak van de darmvlokken.

Tot nu toe is er geen genezing van coeliakie mogelijk. De enige remedie is een strikt glutenvrij dieet. Wat nog niet zo gemakkelijk is, want gluten zit niet alleen in dagelijkse producten als brood, koek en pasta, maar wordt in de voedselindustrie ook veel en graag gebruikt als toevoeging in een breed scala aan producten. Het is namelijk een eiwit met een heel handige eigenschap: het heeft kleefkracht (gluten komt uit het Latijn en betekent lijm). Daardoor zorgt het voor elasticiteit in deeg (waardoor brood kan rijzen) maar ook voor bijvoorbeeld de hechting van de paprika aan paprikachips. Bovendien is het goedkoop, waardoor de prikkel voor de voedingsindustrie om alternatieven te zoeken, ontbreekt.

Voorbeelden van producten waar gluten in zit:

- BROOD
- CRACKERS
- PIZZA
- PASTA
- TARWEBLOEM
- SPELT
- COUSCOUS
- PANEERMEEL
- KOEK, CAKE EN TAART
- VERMICELLI
- SAUSEN (BINDMIDDEL)
- WORST
- AANGEMAAKT GEHAKT
- SOMMIGE SNOEPJES
- IJSSOORTEN
- BIER
- PAPRIKACHIPS

Symptomen van coeliakie

Bij volwassenen:

- CHRONISCHE DIARREE
- VERSTOPPING
- AFWIJKEND ONTLASTINGPATTERN
- SMEUÏGE, STINKENDE ONTLASTING
- OVERMATIGE ONTLASTING (ZOGENAAMDE REMSPOREN)
- DEPRESSIVITEIT
- OPGEBLAZEN GEVOEL
- BUIKPIJN
- MISSELIJKHEID
- GEWICHTSVERLIES
- WINDERIGHEID
- BOTONTKALKING
- BLOEDARMOEDE
- VERMOEIDHEID
- HUMEURIGHEID
- ONVRUCHTBAARHEID
- MISKRAMEN
- NEUROLOGISCHE AFWIJINGEN

Sommige mensen met coeliakie hebben ook last van een chronische huidaandoening (dermatitis herpetiformis of ziekte van Dühring) die zich vooral uit in jeuk.

Specifieke verschijnselen bij jonge kinderen:

- OPGEZETTE BUIK
- DUNNE ARMEN EN BENEN
- ACHTERBLIJVEN IN GEWICHT EN GROEI
- BLIJVEND GEWICHTSVERLIES
- HUILERIGHEID
- VERTRAAGDE PUBERTEIT
- BLOEDARMOEDE
- AFWIJINGEN AAN HET TANDGLAZUUR
- AFTEN IN DE MOND

Bron: Nederlandse Coeliakie Vereniging

Start en opzet van het CDC

De historie van het Celiac Disease Consortium gaat terug tot het jaar 2000. Drie wetenschappers die vanuit verschillende disciplines onderzoek deden aan coeliakie waren in gesprek over samenwerking om de ontrafeling van de zieke effectiever te kunnen aanpakken. Frits Koning werkte op het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) aan de immunologie van coeliakie, Cisca Wijmenga keek op het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC) naar de humaan genetische kant en Luud Gilissen hield zich op de Universiteit van Wageningen (WUR) bezig met het onderzoek naar voor coeliakiepatiënten schadelijke gluten in granen.

Aanvankelijk bleef het bij gesprekken omdat het geld ontbrak om daadwerkelijk gezamenlijke onderzoeksprojecten op te zetten. Totdat in 2002 de mogelijkheid opdoemde om geld aan te vragen in het kader van het BSIK (Besluit Subsidies Investerings Kennisinstructuur). Via het BSIK stelde de rijksoverheid 802 miljoen euro beschikbaar voor hoogwaardig onderzoek om zo de kennis-economie te stimuleren. Daarbij was het de bedoeling dat consortia werden opgericht waarin de partners ieder een ander deelproject aanpakten. Een belangrijke voorwaarde was dat het mogelijk moest zijn de resultaten van het fundamentele onderzoek te vertalen in producten, processen of concepten waar de maatschappij voordeel van zou hebben.

Koning, Wijmenga en Gilissen dienden een plan in voor het Celiac Disease Consortium, waarin ze het onderzoek naar coeliakie van twee kanten tegelijk wilden aanpakken:

1. Vanuit de patiënt, met als centrale onderzoeksvragen: 'waarom kunnen sommige mensen gluten niet verdragen' en 'wat gebeurt er op moleculair niveau in de mens dat leidt tot de ontwikkeling van coeliakie'. Dit Human Genomics Cluster had tot doel betere diagnostische methoden en therapieën te ontwikkelen.
2. Vanuit de voeding, met als centrale onderzoeksvragen: 'hoe kan je gluten in voeding aantonen', 'is het mogelijk om schadelijke gluten in de voeding af te breken voordat ze in de dunne darm komen' en 'bestaan er graansoorten die veilig zijn voor glutenpatiënten, of is het mogelijk die te maken'. Dit werd het Food Genomics Cluster.

Met het oog op de gewenste 'vermarkting' van de onderzoeksresultaten werd naast de onderzoeksinstituten LUMC, UMC en WUR ook een aantal andere partners gezocht en gevonden: TNO Food Research in Zeist, het zaadveredelaarsbedrijf Cebeco Seeds uit Vlijmen (na overnames Limagrains Advanta), DSM Food Specialities uit Delft en de AAC, een in Brussel gevestigd handelsverband van de Europese zetmeel industrie. Omdat het onderzoek uiteindelijk tot doel had de kwaliteit van leven van coeliakiepatiënten te verbeteren, trad ook de patiëntenvereniging NCV (Nederlandse Coeliakie Vereniging) toe tot het consortium.

De aanvraag werd gehonoreerd met een BSIK subsidie van 7,7 miljoen euro voor een periode van zes jaar. Een bedrag dat volgens de geldende voorwaarden verdubbeld moest worden via bijdragen vanuit de onderzoeksinstituten en andere partners.

In 2004 ging het consortium van start met Frits Koning als algemeen voorzitter en directeur, Cisca Wijmenga als leider van het Human Genomics Cluster, Luud Gilissen als leider van het Food Genomics Cluster en Walter Zuijderduin als project manager.

Op grond van veelbelovende resultaten in de periode 2004-2010 kreeg het CDC in 2010 een vervolgsubsidie van 4 miljoen euro van het Netherlands Genomics Initiative, specifiek bedoeld voor het vertalen van de onderzoeksresultaten in praktische toepassingen waar de maatschappij en met name de coeliakiepatiënten profijt van zouden hebben.

In de loop der jaren onderging de samenstelling van het consortium de nodige veranderingen. Omdat de onderzoeksgroep van prof. Wijmenga naar Groningen verhuisde, werd het UMC vervangen door het UMCG (Universitair Medisch Centrum Groningen). Aan het consortium werden verder de onderzoeksgroep van prof. Chris Mulder aan het VU Medisch Centrum in Amsterdam en de groep van dr. Janneke Samsom aan het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam toegevoegd. De samenwerking met TNO werd beëindigd en enkele nieuwe industriële partners traden toe: Euro-Diagnostica, Europroxima, Genome Diagnostics en De Halm.

In het CDC werkten samen:

Onderzoeksinstituten

- LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM
 - AFDELING IMMUNOHEMATOLOGY EN BLOEDTRANSFUSIE
 - AFDELING KINDERGENEESKUNDE, SECTIE MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN
- UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM UTRECHT
- MEDISCH GENETISCH LABORATORIUM (TOT 2007)
- UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM GRONINGEN (VANAF 2007)
- VRIJE UNIVERSITEIT MEDISCH CENTRUM IN AMSTERDAM (VANAF 2010)
- WAGENINGEN UNIVERSITY AND RESEARCH CENTRE
 - PLANT RESEARCH INTERNATIONAL
 - AFDELING SOCIALE WETENSCHAPPEN (TOT 2010)
- TNO FOOD RESEARCH IN ZEIST (TOT 2010)
- ERASMUS MEDISCH CENTRUM IN ROTTERDAM (VANAF 2010)

Industrie

- LIMAGRAIN ADVANTA (VOORHEEN INNO SEEDS EN CEBECO SEEDS B.V.) IN RILLAND
- THE ASSOCIATION DES AMIDONNERIES ET FÉCULIERS IN BRUSSEL, BELGIË (TOT 2010)
- DSM FOOD SPECIALITIES IN DELFT
- EURO-DIAGNOSTICA IN NIJMEGEN (VANAF 2010)
- EUROPROXIMA IN ARNHEM (VANAF 2010)
- GENOME DIAGNOSTICS IN UTRECHT (VANAF 2010)
- DE HALM IN HEESWIJK-DINTHER (VANAF 2010)

Patiënten

- NEDERLANDSE COELIAKIE VERENIGING IN NAARDEN

Het onderzoek

Voorspellende genen

Binnen het Human Genomics Cluster stelde de groep van prof. dr. Cisca Wijmenga zich tot doel de genetica van coeliakie te ontrafelen (zie ook het interview op pagina 25). Bekend was dat vrijwel alle coeliakiepatiënten drager zijn van het HLA-DQ2 of HLA-DQ8 gen. Maar het was duidelijk dat er meer genen een rol spelen, aangezien slechts 5 procent van de HLA-DQ2/-DQ8 dragers daadwerkelijk coeliakie ontwikkelt.

De hoop was aanvankelijk dat op grond van een beperkt aantal genen exact te voorspellen zou zijn of iemand coeliakie krijgt. Het bleek echter anders uit te pakken. Wijmenga vond maar liefst 39 gebieden in het DNA die een link hadden met coeliakie. Wat betekende dat er ontzettend veel combinaties van risicofactoren mogelijk zijn. Dat maakt waterdichte voorspellingen vooralsnog onmogelijk. Wel kan op grond van het genetisch profiel nu veel beter aangegeven worden hoe groot de kans is dat iemand coeliakie ontwikkelt.

Uit het onderzoek bleek daarnaast dat coeliakie genetisch gezien nauwelijks te onderscheiden is van andere auto-immuunziekten, zoals type 1 diabetes en reuma. Vindingen die aanleiding geven tot vervolgonderzoek. Want wat zorgt ervoor dat de balans bij de een doorslaat naar diabetes, bij de ander naar coeliakie, terwijl de derde helemaal geen ziekte ontwikkelt? Vragen waarop Wijmenga de komende jaren een antwoord wil vinden.

Pilen testkits

Het onderzoek van prof. dr. Frits Koning bevond zich op het grensvlak van het Human Genomics Cluster en het Food Genomics Cluster. Hij wilde weten hoe coeliakie immunologisch gezien in elkaar zit. Oftewel: wat is het nu precies in gluten dat een reactie van de glutenspecifieke T-cellen uitlokt, en hoe zit die reactie op moleculair niveau in elkaar? (zie ook het interview op pagina 28).

Zijn onderzoeksgroep wist al snel zo'n honderd voor coeliakiepatiënten toxische glutenfragmenten, epitopen genoemd, te identificeren. Ook werden in het laboratorium markers, in de vorm van monoclonale antilichamen, gemaakt waarmee de meest schadelijke van die epitopen konden worden aangetoond.

Met die kennis kon, in samenwerking met verschillende industriële partners, gewerkt worden aan praktische toepassingen:

- DSM-onderzoekers zochten de hulp van Koning om te testen of het door hen gevonden enzym AN-PEP inderdaad gluten in voedsel tot onschadelijke fragmenten kan afbreken voor ze in de dunne darm komen. Dat bleek zo te zijn wat heeft geleid tot de ontwikkeling van een pil die binnenkort in de Verenigde Staten als voedingssupplement onder de naam Tolerase G op de markt zal komen.
- Samen met Europroxima is een testkit ontwikkeld waarmee heel nauwkeurig de glutenfragmenten die het meest schadelijk zijn voor coeliakie-

patiënten aangetoond kunnen worden in voedsel.

- En samenwerking met Euro-Diagnostica heeft geleid tot een diagnostische testkit waarmee via een simpele bloedtest gekeken kan worden of iemand antilichamen maakt tegen bepaalde glutenepitopen, wat een duidelijke aanwijzing is dat iemand coeliakie heeft.

Op zoek naar geneeswijzen

Het ultieme doel van het immunologische onderzoek binnen het CDC was methoden te vinden om coeliakie te voorkomen of te genezen. Het idee was om de reactieketen, die start wanneer de dunne darm in aanraking komt met gluten en eindigt met ontstekingsreacties in de darmwand, op enige manier te verbreken. Wat immens lastig bleek.

Zo is uitgebreid onderzocht of het mogelijk is de HLA-DQ₂ moleculen in de darmcellen te ervan te weerhouden om glutenepitopen te presenteren. Het idee was de moleculen te blokkeren door ze te 'overspoelen' met stukjes eiwit die heel veel lijken op de schadelijke epitopen maar geen respons triggeren in de T-cellen. Het bleek echter niet mogelijk de blokkade 100 procent effectief te maken, zodat deze onderzoekslijn is afgebroken.

In het staartje van het CDC is echter zicht gekomen op een andere manier om een spaak in het coeliakiewiel te steken. In samenwerking met een onderzoeksgroep uit Monash in Australië is het gelukt de interactie tussen glutenepitopen en T-cellen letterlijk in beeld te brengen door middel van röntgenkristallografie. Uit die plaatjes bleek dat de glutenspecifieke T-cellen bij alle coeliakiepatiënten in vorm vrijwel niet van elkaar te onderscheiden zijn. Dat biedt mogelijkheden om op zoek te gaan naar een stof die exclusief deze cellen kan blokkeren en, door de blokker te voorzien van een toxine, vernietigen.

Expertisecentra

Vanaf de start van het CDC waren kinderarts dr. Luisa Mearin van de afdeling Maag Lever Darm Kindergeneeskunde van het LUMC en maag-lever-darmarts prof. dr. Chris Mulder van het VUmc nauw betrokken bij het consortium. Het was vooral met materiaal van hun patiënten dat de onderzoeken naar de genetica en immunologie van coeliakie konden worden uitgevoerd.

In het kader van het CDC is in beide ziekenhuizen een Celiac Disease Expertise Center opgezet. Hier kunnen coeliakiepatiënten met gecompliceerde ziektebeelden terecht en van hieruit wordt de verzamelde kennis over diagnose en behandeling van kinderen en adolescenten (LUMC) en volwassenen (VUmc) uitgerold over andere ziekenhuizen.

In beide ziekenhuizen is ook gewerkt aan het opzetten van biobanken, waarin volgens strikte protocollen lichaamsmaterialen en de daarbij behorende klinische data opgeslagen kunnen worden.

Dankzij de verbeterde technieken voor HLA typering, worden nu in het LUMC alle baby's die een naast familielid met coeliakie hebben gescreend op het HLA-DQ₂ of -DQ₈ gen. Verder heeft dr. Mearin een coeliakiepoli opgezet, speciaal voor kinderen en jongeren met coeliakie, en is in het LUMC met het project CoelKids een test gestart om te kijken of het mogelijk is controles op de poli te vervangen door online-controles (zie ook het interview op pagina 31).

Refractaire coeliakie

De groep van prof. Mulder op het VUmc kon dankzij het CDC het onderzoek uitbouwen naar refractaire coeliakie, een zeldzame vorm van de ziekte waarbij de patiënt niet reageert op een glutenvrij dieet. Bij 5 tot 10 procent van deze patiënten ontstaat een tumor in de dunne darm, een lymfoom, wat een complicatie is met een zeer slechte prognose. Het onderzoek van Mulder, in samenwerking met de onderzoeksgroepen in Groningen en Leiden, heeft meer licht geworpen op de oorzaken van refractaire coeliakie en handvatten gegeven om het ontstaan van lymfomen te voorspellen. Bovendien heeft hij een behandelingsmethode ontdekt die de overlevingskansen van patiënten met een lymfoom sterk vergroot (zie ook het interview op pagina 34).

Muismodel

Het onderzoek naar de mechanismen van coeliakie is voornamelijk gedaan met behulp van cellen, afkomstig uit de dunne darm van coeliakiepatiënten en van gezonde controles. Echter, om een volledig begrip van de ziekte te krijgen, is zo'n in vitro systeem niet genoeg. In werkelijkheid maken de cellen immers deel uit van een heel organisme en zijn er allerlei interacties met de cellen eromheen. Dat was de reden dat in 2010 dr. Janneke Samsom, hoofd van het Laboratorium Kindergeneeskunde van het Erasmus Medisch Centrum/Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam, toetrad tot het CDC. Zij deed onderzoek naar de mechanismen van coeliakie in genetisch gemodificeerde muizen, die zowel menselijke HLA-DQ₂ moleculen als glutenspecifieke T-cellen hebben. Daaruit kwamen aanwijzingen dat coeliakiepatiënten een regulerende factor in hun immuunsysteem missen, die zorgt voor tolerantie voor gluten (zie ook het interview op pagina 37).

Veilige granen

Zolang genezing nog niet mogelijk is, hebben coeliakiepatiënten geen keus dan zich te houden aan een strikt glutenvrij dieet. Wat lastig is omdat in de westerse wereld tarwe, een heel belangrijke bron van voor coeliakiepatiënten toxische gluten, met voorsprong het meest gebruikte graan is en in ontzettend veel voedingsmiddelen is verwerkt. Het zou het leven van coeliakiepatiënten een stuk vereenvoudigen als er tarwe verkrijgbaar was met gluten die niet toxisch voor hen zijn terwijl ze toch de zo belangrijke kleefeigenschappen behouden.

Binnen het Food Genomics Cluster van het CDC was het de missie van dr. Luud Gilissen om dergelijke veilige tarwerassen te vinden (zie ook het interview op pagina 40). Daartoe heeft hij zo'n honderd rassen onderzocht. Het bleek dat er inderdaad variatie in de toxiciteit zat, wat uitzicht biedt op de mogelijkheid via een uitgekiend teeltprogramma steeds veiliger tarwevariëteiten te kweken. De kans is klein dat dit 100 procent veilig tarwe zal opleveren, maar het is ook al winst als op deze manier de glutenbelasting voor mensen die de genetische aanleg hebben om coeliakie te krijgen verminderd wordt.

Daarnaast heeft de groep van Gilissen veel onderzoek gedaan aan haver, dat een uitstekend vezelrijk alternatief voor coeliakiepatiënten blijkt te bieden. Het opzetten van De Nederlandse Haverketen, in nauwe samenwerking met industriële partners en de Nederlandse Coeliakie Vereniging, heeft ervoor gezorgd dat er tegenwoordig haverproducten te koop zijn die gegarandeerd vrij zijn van glutenvervuiling.

Patiëntenvereniging

De Nederlandse Coeliakievereniging was vanaf het begin een van de partners in het CDC (zie ook het interview op pagina 43). De inbreng van de patiënten was voor het onderzoek van grote waarde. Die zorgde ervoor dat de focus continue gericht bleef op het verbeteren van de kwaliteit van leven van mensen met coeliakie. Daarnaast hielpen de patiënten mee het onderzoek mogelijk te maken door lichaamsmaterialen af te staan. Via het blad *Glutenvrij* en de website www.glutenvrij.nl werden leden en andere geïnteresseerden steeds up to date gehouden van de onderzoeksresultaten.

Van onderzoek naar maatschappij

Uit het voorgaande mag duidelijk zijn dat het Celiac Disease Consortium enorm veel tastbare resultaten heeft opgeleverd ten bate van de maatschappij in het algemeen en coeliakiepatiënten in het bijzonder.

Hieronder zetten we ze nog eens op een rijtje:

Diagnose

- Onderzoek op het LUMC heeft ertoe geleid dat zo'n honderd stukjes gluten zijn geïdentificeerd die het immuunsysteem van coeliakiepatiënten aanzetten tot actie. Met die kennis heeft het bedrijf Euro-Diagnostica een testkit ontworpen, waarmee via de analyse van een bloedmonster gekeken kan worden of iemand coeliakie heeft.
- Het CDC heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan het opstellen van nieuwe Europese richtlijnen voor de diagnose van coeliakie.

Behandeling

- Zowel in het LUMC als in het VUmc is een Coeliakie Expertise Centrum opgericht. Het centrum in het LUMC richt zich op kinderen en adolescenten, dat in het VUmc op volwassen patiënten.
- In het LUMC is een Coeliakiepoli, een speciaal spreekuur voor kinderen met coeliakie, opgezet waar wordt gewerkt met vaste protocollen. Inmiddels hebben andere ziekenhuizen in Nederland dit voorbeeld overgenomen.
- In het LUMC is, als spin-off van het CDC, het project CoelKids gestart, waarbij controles van coeliakiepatiënten online gedaan kunnen worden, wat veel gemak en tijds winst oplevert voor patiënten, hun ouders en de artsen.
- Onderzoek op het VUmc heeft een nieuwe behandeling opgeleverd voor patiënten met een lymfoom, een vorm met kanker met een slechte prognose die als zeldzame complicatie voorkomt bij volwassenen met coeliakie. Met deze behandeling is de vijf-jaars overlevingskans gestegen van nog geen 20 naar 60 tot 80 procent.

Preventie

- Op het UMCG is een set zogeheten SNP markers ontwikkeld waarmee op een snelle en relatief goedkope manier een betrouwbare voorspelling gedaan kan worden of iemand drager is van het HLA-DQ2 of HLA-DQ8 gen. Wat het mogelijk maakt om grote groepen mensen te screenen.
- Het CDC had een nauwe samenwerking met het Europese Prevent CD project dat ertoe heeft geleid dat aan alle families waarin coeliakie voorkomt, aangeboden wordt om baby's te screenen op de 'coeliakiegenen' HLA-DQ2 of HLA-DQ8. Zijn ze drager, dan volgt een jaarlijkse controle om zo snel mogelijk in te kunnen grijpen als ze de ziekte daadwerkelijk ontwikkelen.
- Door onderzoek aan het VUmc en het LUMC naar het ontstaan van lymfomen

zijn voorlopers van de kankercellen geïdentificeerd, wat mogelijkheden biedt om tijdiger en effectiever in te grijpen.

Veilig voedsel

- Op het LUMC is een test ontwikkeld waarmee heel nauwkeurig de glutenfragmenten die het meest schadelijk zijn voor coeliakiepatiënten aangetoond kunnen worden in voedsel. Het bedrijf Europroxima heeft die test doorontwikkeld en op de markt gebracht.
- Op het LUMC is aangetoond dat een door DSM Food Specialities ontwikkeld enzym, AN-PEP genaamd, in staat is gluten in de maag af te breken tot onschadelijke fragmenten. Patiëntenonderzoek in het VUmc heeft uitgewezen dat de pil volkomen veilig is in het gebruik. In de Verenigde Staten wordt AN-PEP onder de naam Tolerase op de markt gebracht als voedsel supplement.
- Onderzoek op de WUR heeft uitgewezen dat haver voor coeliakiepatiënten een veilig vezelrijk alternatief vormt. Op initiatief van de WUR en in samenwerking met de NCV is De Nederlandse Haverketen opgezet, waardoor nu gegarandeerd glutenvrije haverproducten op de markt zijn. Ze zijn herkenbaar aan het logo van de NCV.

Biobanken

- Zowel op het LUMC als op het VUmc is een biobank opgezet waar biologisch materiaal van coeliakiepatiënten wordt opgeslagen voor toekomstig onderzoek.

LAST BUT NOT LEAST: MEDE DANKZIJ HET CDC IS COELIAKIE OP DE KAART GEZET IN NEDERLAND. DAARDOOR WORDT DE DIAGNOSE MINDER VAAK GEMIST, IS ER MEER BEGRIP GEKOMEN VOOR COELIAKIEPATIËNTEN EN KOMEN ER STEEDS MEER GLUTENVRIJE PRODUCTEN OP DE MARKT.

Hoe verder

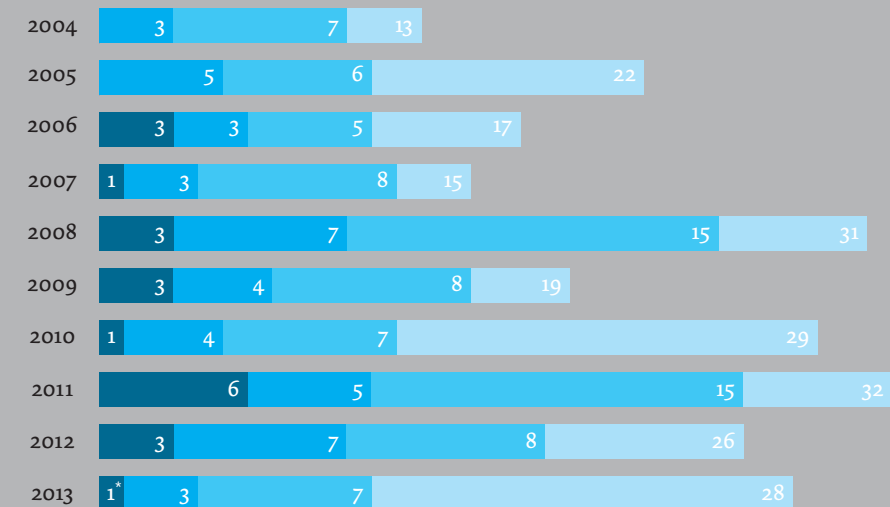
Het onderzoek binnen het CDC heeft veel opgeleverd, maar de oogst zou nog veel groter kunnen worden. Een aantal onderzoekslijnen kan dankzij financiering uit andere bronnen worden voortgezet, maar anderen worden bedreigd door geldgebrek.

Zo kan de groep van Cisca Wijmenga dankzij een ERC Advanced Grant – een Europese subsidie - het onderzoek voortzetten naar de oorzaken die ertoe leiden dat mensen met een bepaalde genetische achtergrond daadwerkelijk coeliakie ontwikkelen. En in Wageningen kan dankzij bijdragen van de Europese Unie en de provincie Gelderland verder gewerkt worden aan nog nauwkeuriger detectiemethoden voor het diagnosticeren van coeliakie en van gluten in voedsel.

Of het veelbelovende onderzoek in Leiden en Australië naar mogelijke genezing van coeliakie door blokkering en vernietiging van glutenspecifieke T-cellen z'n momentum kan behouden, is onzeker. Hetzelfde geldt voor het onderzoek naar refractaire coeliakie en betere behandelmethoden voor lymfomen in Amsterdam. Het fundamentele onderzoek van het Erasmus MC naar coeliakie in muismodellen wordt noodgedwongen in de ijskast gezet.

Wetenschappelijke output

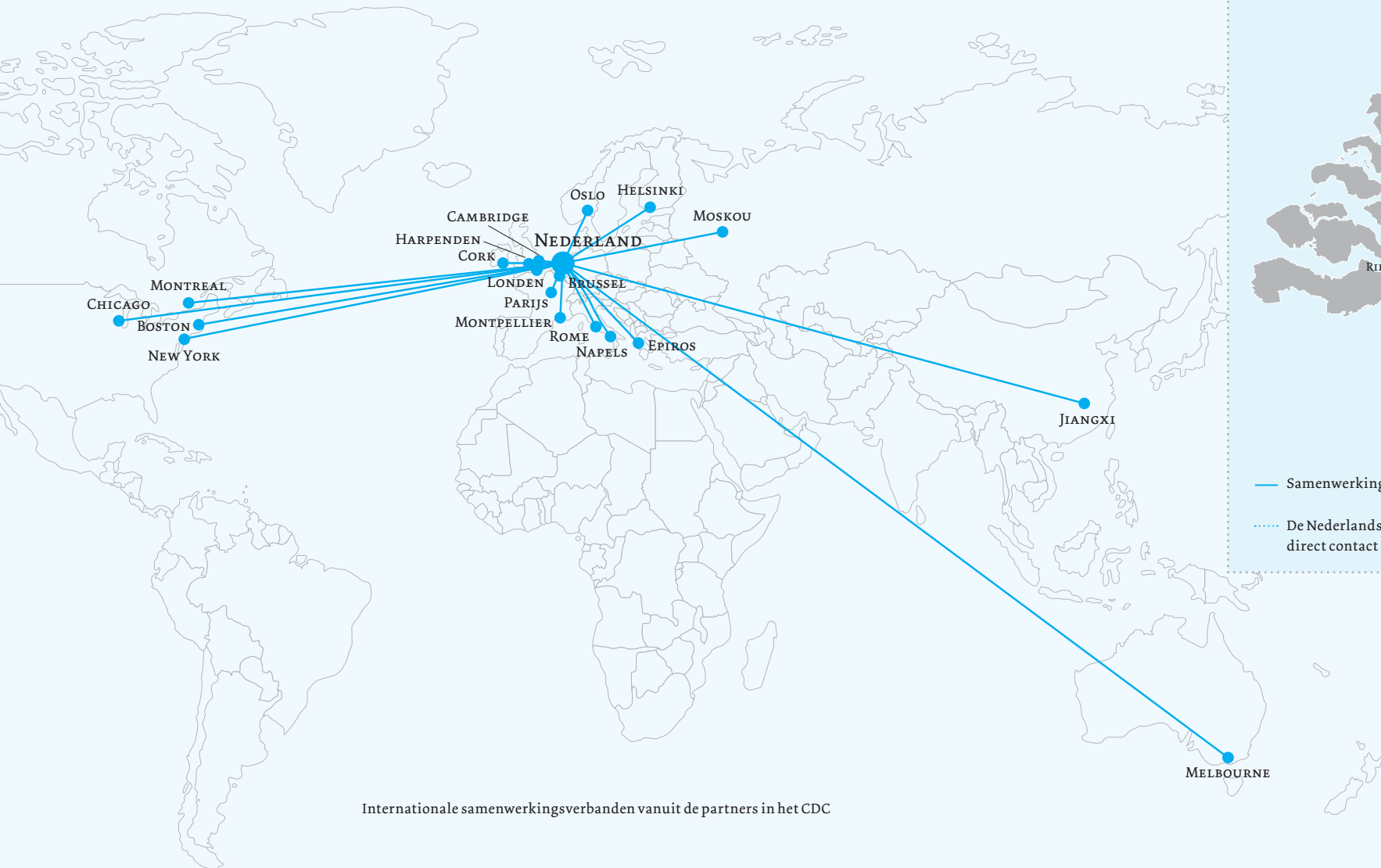
21



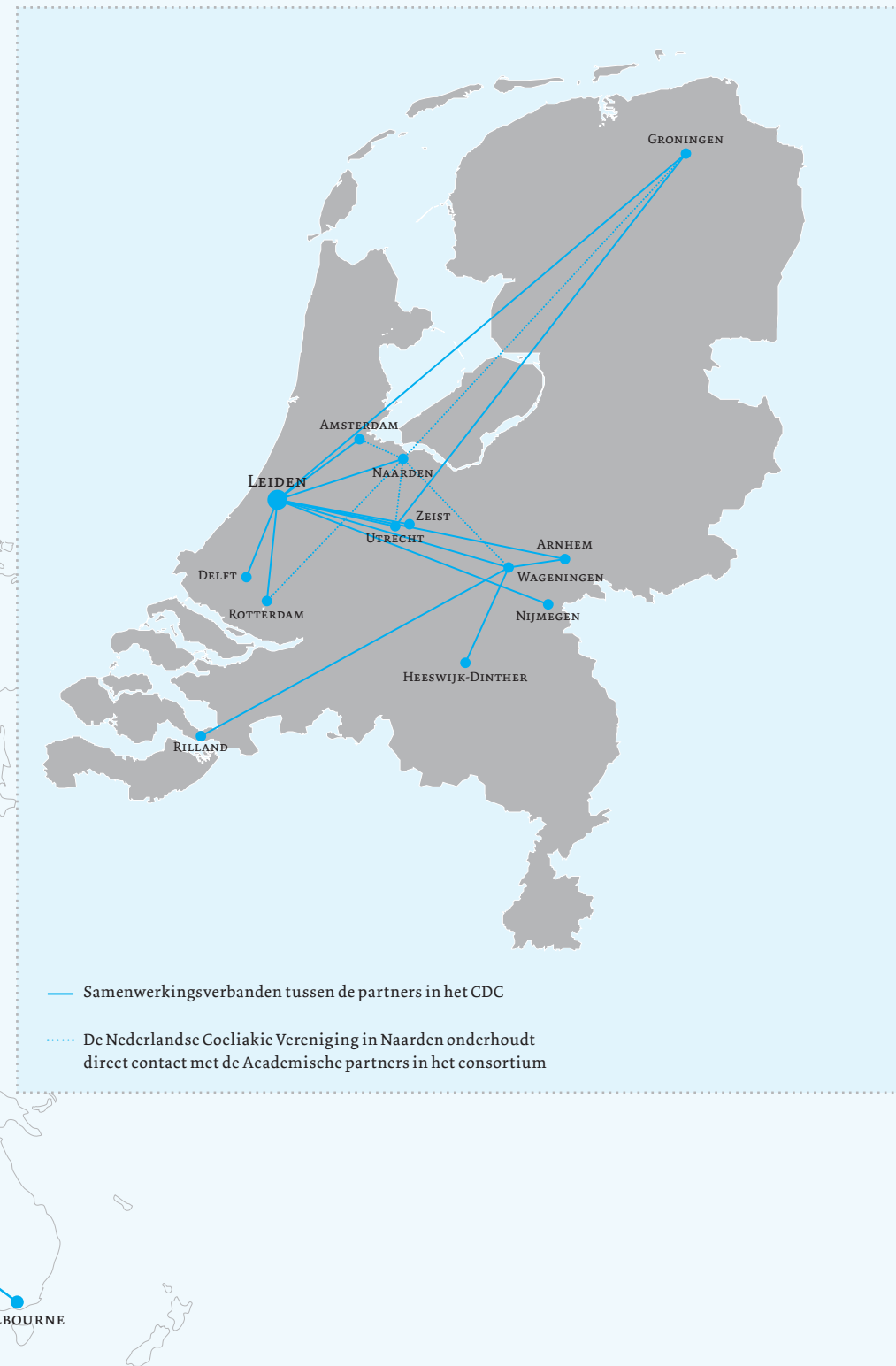
* In 2014

■ Artikelen in wetenschappelijke tijdschriften
■ Impact factor > 5
■ Impact factor > 10
■ Afgeronde promoties

Nationale en internationale samenwerking



Internationale samenwerkingsverbanden vanuit de partners in het CDC



Interviews

Inzicht in genetische risicofactoren voor coeliakie

Al een jaar of veertig is bekend dat vrijwel uitsluitend mensen die drager zijn van het HLA-DQ2 of HLA-DQ8 gen coeliakie kunnen krijgen. Maar aangezien ongeveer een kwart van de bevolking in Nederland een van die genen heeft en slechts 1 procent daadwerkelijk coeliakie ontwikkelt, moeten ook andere genetische factoren een rol spelen. Prof. dr. Cisca Wijmenga (Universitair Medisch Centrum Groningen) heeft in het kader van het Celiac Disease Consortium een groot aantal van die factoren geïdentificeerd. Dat maakt het mogelijk een betere inschatting te geven van het risico dat een drager van HLA-DQ2 of -DQ8 coeliakie krijgt.



Het onderzoek van Wijmenga is er een van de duizelingwekkend grote aantallen. “Voor onze zoektocht naar genetische risicofactoren voor coeliakie hebben we het DNA van vijfduizend coeliakiepatiënten uit Nederland, Engeland, Finland en Italië vergeleken met het DNA van twintigduizend controles. Bij elkaar 25.000 mensen dus. En bij van ieder van hen hebben we op een half miljoen plekken in het DNA gekeken naar mogelijke variaties. Dat levert waanzinnig veel data op”, vertelt ze. Vandaar dat in de eerste jaren van het CDC veel aandacht is gegaan naar het ontwikkelen van methodiek om die data goed te verwerken en te analyseren. “Dat is echt een diepte-investering geweest.”

Maar het heeft een hoop opgeleverd. Wijmenga: “We hebben voor 39 gebieden in het DNA verschillen gevonden. Van een groot deel van die afwijkende genen weten we inmiddels ook wat ze doen. De meesten daarvan hebben te maken met het immuunsysteem, wat op zich niet verrassend is. Wel nieuw is dat we er dankzij het genetisch onderzoek achter zijn gekomen dat niet alleen T-cellen maar ook B-cellen een rol spelen in coeliakie.”

Voorspellen

Bekend is dat slechts 5 procent van de dragers van het HLA-DQ2 of HLA-DQ8 gen coeliakie ontwikkelt. De logische vervolgstap was voor Wijmenga dan ook om te kijken of het, met de verworven kennis over de afwijkende genen, mogelijk is te voorspellen wie die pechvogels zullen zijn. “Dat is nog niet gelukt, er zijn waarschijnlijk teveel nog onbekende factoren die daarop invloed hebben. Maar wat we nu wel kunnen, is binnen de groep dragers aangeven wie een hoger en wie een lager risico heeft.”

En dat geeft weer mogelijkheden om het inzicht in het ontstaan van de ziekte te vergroten. “Wat je nu zou kunnen doen, is een grote groep mensen selecteren van wie bekend is dat ze genetisch gezien een groot risico lopen om coeliakie te krijgen, en hen door de tijd volgen. Op die manier kan je proberen te achterhalen wat nu de trigger is die ervoor zorgt dat ze ziek worden. Als je dat eenmaal weet, geeft het handvatten om te werken aan preventie.”

Overlap

Gaandeweg het onderzoek werd steeds duidelijker dat de genetische achtergrond van coeliakie opvallend veel overeenkomsten vertoont met die van andere auto-immuunziekten, zoals type 1 diabetes, reuma, ziekte van Crohn en multiple sclerose (MS). Een interessant resultaat, zegt Wijmenga. “Genetisch gezien kan je ze niet eens goed van elkaar onderscheiden, er zit ontzettend veel overlap in. Dat verklaart waarom die ziekten vaak samen voorkomen binnen bepaalde families. Maar het roept ook weer heel veel vragen op; wat maakt nu dat in een groep mensen die allemaal min of meer dezelfde variaties in hun genen hebben, de een reuma krijgt, de ander coeliakie en weer een ander type 1 diabetes? Het zou heel goed kunnen dat daar ook andere genetische factoren bij betrokken zijn, die we nog niet ontdekt hebben. En wellicht spelen ook de darmbacteriën een rol, die zijn immers heel belangrijk bij het ‘trainen’ van het immuunsysteem in het onderscheid maken tussen cellen waartegen wel of geen actie ondernomen moet worden. Misschien is het zo dat die mensen allemaal een net iets andere samenstelling van darmbacteriën hebben. Dat is ook iets wat we nog willen uitzoeken.”

Vliegwieleffect

Dankzij het coeliakieconsortium konden grote stappen worden gezet richting de ontrafeling van de genetica van coeliakie, benadrukt Wijmenga. “Het belangrijkste was dat het CDC heeft geleid tot heel veel samenwerkingen, nationaal en internationaal, die weer extra financiering voor het onderzoek opleverden. Daarnaast heeft het ook een grote spin-off gegeven in vervolgstudies. Je krijgt een soort vliegwieleffect.”

Ook het contact met de Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV), de patiëntenvereniging, heeft ze als heel waardevol ervaren. “Voor de patiënten betekende het feit dat er een door de overheid gefinancierd CDC was, dat hun ziekte ook door de overheid als een probleem wordt gezien. Psychologisch is dat belangrijk, want heel lang werd coeliakie niet echt serieus genomen. Er was een sfeer van ‘je kan die mensen toch gewoon op een dieet zetten’. Dat is nu wel anders, zeker mede dankzij het CDC.

Voor ons als onderzoekers heeft het goede contact met de NCV ook duidelijk z'n vruchten afgeworpen. Al dit werk konden we alleen maar doen omdat patiënten bereid waren hun materiaal af te staan. En we zagen dat ze, doordat ze meeleeften met het onderzoek, echt een stap verder wilden gaan, bijvoorbeeld

door een extra biopt te laten nemen.”

Juist voor die patiënten vindt Wijmenga het heel jammer dat aan de financiering van het CDC een einde is gekomen. “Er zijn nog zoveel vragen die beantwoord moeten worden: waarom krijgt de een coeliakie als kind en de ander als volwassene, waarom krijgt de een wel complicaties en de ander niet, waarom uit de ziekte zich bij de een in huidproblemen en bij de ander niet. In de afgelopen tien jaar hebben we zowel qua kennis als qua methodologie de basis gelegd om daar gedegen onderzoek naar te doen. Het feit dat we een antwoord op die vragen zouden kunnen vinden maar daar maar gedeeltelijk geld voor hebben, voelt heel rot naar de patiënten toe.”

[PROF.DR. CISCA WIJMENGA IS HOOGLERAAR HUMANE GENETICA AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN EN HOOFD VAN DE AFDELING GENETICA VAN HET UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM GRONINGEN. ZE IS LID VAN DE KONINKLIJKE NEDERLANDSE ACADEMIE VAN WETENSCHAPPEN EN VAN ACADEMIA EUROPAEA.](#)

Van fundamenteel onderzoek naar praktische toepassingen

Wat is het precies in gluten dat de T-cellen in het immuunsysteem van coeliakiepatiënten triggert om in actie te komen? En hoe zou je in dat proces kunnen ingrijpen? Dat waren de vragen waarop immunoloog prof. dr. Frits Koning (Leids Universitair Medisch Centrum) binnen het Celiac Disease Consortium een antwoord hoopte te vinden.

De resultaten die dat fundamentele onderzoek opleverde zijn in samenwerking met verschillende industriële partners omgezet in praktische toepassingen: een testkit voor het aantonen van gluten in voedsel, een diagnostische testkit en een pil die gluten afbreekt.

Inmiddels is het onderzoek een volgende fase ingegaan. Nu is de uitdaging te begrijpen hoe de interactie tussen de glutenspecifieke T-cellen en glutenfragmenten precies werkt. Met aan de horizon de mogelijkheid om die T-cellen uit te schakelen en zo toe te werken naar een therapie voor coeliakiepatiënten.

100 toxische glutenfragmenten

“Toen we begonnen met het CDC hadden we in Leiden al vrij veel gedaan aan de immunologie van de coeliakie”, kijkt Koning terug. “We wisten dat in de dunne darm van coeliakiepatiënten bepaalde witte bloedcellen, T-cellen, voorkomen die actief worden wanneer ze in aanraking komen met bepaalde stukjes gluten, wat leidt tot ontstekingsreacties en uiteindelijk tot het verdwijnen van de darmvlokken. We hadden ook al een aantal glutenfragmenten geïdentificeerd die de T-cellen aanzetten tot actie, maar we wisten dat het er nog veel meer moesten zijn. De eerste opdracht was dus om dat in kaart te brengen.”

En dat is gelukt. Tussen 2004 en 2010 heeft de groep van Koning zo'n honderd voor coeliakiepatiënten toxische glutenfragmenten gevonden.

Dat onderzoek was voor het farmaceutische bedrijf DSM aanleiding om samenwerking met Koning te zoeken. DSM had namelijk een enzym gevonden, AN-PEP genaamd, dat gluten kon afbreken en de vraag was of dit daadwerkelijk effectief korte metten kon maken met voor coeliakiepatiënten schadelijke stukjes gluten. Na uitgebreid onderzoek bleek dat dit inderdaad het geval was. De pil is binnenkort in de Verenigde Staten als voedingssupplement verkrijgbaar onder de naam

Tolerase G. In Nederland laat de introductie nog op zich wachten.

Diagnostische testkit

Het onderzoek van Koning trok ook de aandacht van het bedrijf Euro-Diagnostica, dat een diagnostische testkit voor coeliakie wilde ontwerpen. Het idee daarbij was om met een simpele bloedtest vast te stellen of iemand coeliakie heeft door te kijken of zijn immuunsysteem reageert op gluten. Dat is te zien aan de aanwezigheid van zogeheten antilichamen tegen specifieke glutenfragmenten. Koning: “Mijn collega Jan Wouter Drijfhout en ik hebben toen een hele serie glutenfragmenten geselecteerd waarvan we dachten dat die nuttig zouden zijn voor de diagnostiek en die synthetisch gemaakt in het laboratorium. Euro-Diagnostica is daarmee aan de slag gegaan, en daar is inderdaad een testkit uit voortgekomen die ook op de markt is.”

Gluten aantonen in voedsel

Voor de start van het CDC was de onderzoeksgroep van Koning al bezig met werk aan een heel ander soort testkit, een die voor coeliakiepatiënten schadelijke stukjes gluten in voedsel kan aantonen. Heel belangrijk voor patiënten, want gluten zitten vaak slinks verborgen in de meest onverwachte etenswaren. “Er waren al verschillende testkits op de markt, maar geen daarvan werkte echt goed. Wij hebben markers gemaakt die reageren op de meest toxische glutenfragmenten. Het bijzondere aan deze markers is dat ze niet alleen intacte gluten aantonen, maar ook hele kleine stukjes. Dat laatste is cruciaal voor de effectiviteit. Want de voedingsindustrie gebruikt vaak gehydrolyseerd gluten, gluteneiwitten die gedeeltelijk afgebroken zijn. Dat gaat dan in instantproducten zoals soepen en sauzen. Met andere testkits kan je dat niet aantonen, maar met de onze wel.”

Nadat het basiswerk was gedaan, is een samenwerking gezocht met het bedrijf Europroxima, dat de testkit verder heeft uitontwikkeld en in de markt gezet.

Naast deze praktische toepassingen bleek de lijst van toxische glutenfragmenten bovendien van groot nut voor andere onderzoekslijnen. Zo was er een sterke interactie met het onderzoek van dr. Luud Gilissen in Wageningen naar tarwerassen die veilig zijn voor coeliakiepatiënten.

Reactieketen

Toen eenmaal bekend was welke stukjes gluten precies door de T-cellen van coeliakiepatiënten herkend worden, dienden zich meteen een aantal vervolgvragen aan. Een daarvan is: hoe zet een T-cel die geactiveerd wordt door gluten de reactieketen in gang die uiteindelijk leidt tot het verdwijnen van de darmvlokken? En wat zijn de schakeltjes in die keten? Koning: “We zijn, samen met dr. Mearin in het LUMC en prof. dr. Chris Mulder in het VUmc, bezig met onderzoek om daar inzicht in krijgen. Als we dat eenmaal hebben, snappen we hopelijk ook beter

waarom bij een kind met coeliakie na het overstappen op een glutenvrij dieet de darm zich snel weer herstelt, terwijl dat bij een volwassene, die al lange tijd met de ziekte rondloopt, veel langer duurt, soms wel jaren. En waarom bij sommigen van die volwassenen het tij niet meer te keren is en de coeliakie zelfs leidt tot een kwaadaardige vorm van kanker.”

Perspectief op genezing

Een andere vraag is: hoe herkent een glutenspecifieke T-cel een glutenfragment. Om daar antwoord op te vinden, is Koning een samenwerking gestart met een onderzoeksgroep in Melbourne (Australië), die de techniek heeft om de interactie tussen T-cel en glutenfragment letterlijk zichtbaar te maken.

“Dat heeft al frappante resultaten opgeleverd. Wat we hebben gevonden is dat de glutenspecifieke T-cellen van verschillende patiënten enorm op elkaar lijken. En dat was een verrassing. Want mensen kunnen in theorie ontzettend veel verschillende T-cellen maken, dat loopt in de orde van grootte van miljarden. Welke T-cellen iemand daadwerkelijk aanmaakt, is puur toeval. Dat wijst erop dat deze specifieke vorm van de T-cellen een voorwaarde is om coeliakie te krijgen.”

De vinding biedt perspectieven voor de diagnostiek. “Via de Australische groep hebben we reagentia gekregen waarmee we de glutenspecifieke T-cellen heel specifiek kunnen aantonen. Je zou dat kunnen gebruiken door mensen met een hoog risico op coeliakie regelmatig te testen. Zodra je de T-cel aantreft, weet je dat het tijd is om met een glutenvrij dieet te starten.”

Op de lange termijn ziet Koning nog meer en opwindender mogelijkheden. “Stel je voor dat je de ‘verklikkerreagentia’ bewapent met een giftige stof die zich bindt aan de T-cel en deze elimineert. Dan kan je de ziekte stoppen voor die kans heeft op gang te komen. En ja, dan praat je over genezing.”

PROF. DR. FRITS KONING IS HOGLERAAR IMMUNOLOGIE AAN HET LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM EN HOOFD VAN DE SECTIE IMMUNOCHEMISTRY.

Grote stappen naar betere zorg voor kinderen met coeliakie

Het verbeteren van de zorg voor kinderen en jongvolwassenen met coeliakie. Dat was de doelstelling van dr. Luisa Mearin, kinderarts MDL op het LUMC, binnen het Celiac Disease Consortium. Met het opzetten van de Coeliakiepoli, het formuleren van nieuwe richtlijnen voor de diagnose van coeliakie en de start van de PreventCD en Coel-Kids studies naar mogelijkheden voor preventie van coeliakie en naar online-controles zijn wat dat betreft grote stappen gezet.

De Coeliakiepoli, een speciaal spreekuur voor kinderen en jongeren met coeliakie, is in 2009 geopend. Het was de eerste in Nederland. Wat die poli zo bijzonder maakt, is de laagdrempeligheid. Mearin: “Eén op de honderd kinderen in Nederland heeft coeliakie. Maar omdat de symptomen heel divers zijn, wordt de diagnose vaak gemist. Terwijl het belangrijk is dat die snel gesteld wordt, want onbehandelde coeliakie kan grote problemen geven; de groei en ontwikkeling van de kinderen wordt geremd en later in hun leven kan de ziekte leiden tot botontkalking, onvruchtbaarheid of zelfs kanker. Kinderen kunnen door hun huisarts naar de poli worden doorverwezen, maar ouders kunnen hun kind ook rechtstreeks aanmelden via www.lumc.nl/coeliakiepoli.”

Op de Coeliakiepoli wordt gewerkt met vaste protocollen waarbij nationaal en internationaal vastgestelde richtlijnen voor het stellen van een diagnose en voor behandeling en begeleiding van de patiënten worden gehanteerd. Die protocollen zijn mede door de groep van Mearin ontwikkeld en universeel bruikbaar. “Inmiddels zijn er meerdere Coeliakiepoli’s bij ziekenhuizen verdeeld over het land, die onze protocollen, onze manier van werken, hebben overgenomen.”

Biopsie niet meer altijd nodig

In de afgelopen jaren is veel vooruitgang geboekt bij het diagnosticeren van coeliakie, waaraan het onderzoek dat binnen het CDC is gedaan in belangrijke mate heeft bijgedragen. Op grond van de nieuwe kennis zijn in Europees verband nieuwe richtlijnen voor diagnose opgesteld, waarbij Mearin nauw betrokken was. Aan de hand van die Europese richtlijnen wordt nu ook gewerkt aan een aangepaste Nederlandse richtlijn voor kinderen.

“De testen om specifieke coeliakie antilichamen in bloed aan te tonen zijn



enorm verbeterd”, licht Mearin toe. “Dat betekent dat je bij de (relatief) kleine groep kinderen die duidelijke gastro-intestinale symptomen van coeliakie hebben (bijvoorbeeld malabsorptie), dragers zijn van het HLA-DQ2 of -DQ8 gen, en een flink verhoogd niveau aan coeliakie specifieke antilichamen hebben, de diagnose gesteld kan worden zonder dunne darmbiopten te nemen. Wat voor de patiëntjes natuurlijk veel prettiger is.”

Dat betekent niet dat biopten in de diagnostisering nu verleden tijd zijn, benadrukt ze. In veel gevallen blijft dat onmisbaar. Bijvoorbeeld wanneer de symptomen niet eenduidig zijn of zelfs afwezig. “Wij bieden alle families waarin coeliakie voorkomt de mogelijkheid om hun kinderen te screenen op de ziekte. Als ze wél antilichamen hebben maar geen symptomen, moet je nog steeds biopten nemen om de diagnose te stellen. Als die geen afwijkingen laten zien, hoef je niet te behandelen maar hou je die kinderen wel onder controle. We kunnen de ontwikkeling van coeliakie nog niet voorkomen, maar wat we wel kunnen is het zo snel mogelijk diagnosticeren om te voorkomen dat de kinderen echt ziek worden.”

CoelKids

Een coeliakiepatiëntje knapt als regel spectaculair op van het volgen van een glutenvrij dieet. Maar het blijft belangrijk om de patiënten goed te volgen, via jaarlijkse controles op de polikliniek. Daarbij wordt lichamelijk onderzoek gedaan, het bloed wordt gecontroleerd op coeliakie antilichamen en de arts stelt vragen over gezondheid en dieet en algemeen welbevinden. Al met al behoorlijk tijdrovend voor alle partijen: de kinderen, hun ouders en de artsen. “Daarom hebben we, als spin-off van het CDC, een onderzoek opgezet om te kijken of het mogelijk is om die controles online te doen”, vertelt Mearin. Dat onderzoek, de CoelKids studie (www.coelkids.nl), is gestart in 2012 met subsidie van ZonMW en de MDL Stichting. De patiënten (of hun ouders) vullen via een beveiligde internetomgeving vragenlijsten in over hun gezondheid, hun kwaliteit van leven en over hun ervaringen met het volgen van het dieet. De kinderen worden thuis gemeten en gewogen, en ook die gegevens worden ingevuld. Bovendien doen ze een thuistest voor de controle op aanwezigheid van coeliakie antistoffen. “Dat werkt als een soort zwangerschapstest”, legt Mearin uit. “Je doet een druppeltje bloed op een stick en wacht even. Als er dan één lijn verschijnt heb je geen antistoffen, komen er twee, dan heb je ze wel.” Een foto van het testresultaat wordt ook opgestuurd.

Het grote voordeel voor de kinderen en hun ouders is dat ze kunnen inloggen wanneer het hen uitkomt, en dat ze geen reis- en wachttijden hebben. Voor de medisch specialisten levert het waarschijnlijk een tijds winst van 50 procent op aan consulttijd en administratie.

Als blijkt dat CoelKids net zo goed werkt als de traditionele controles in het ziekenhuis, en alle 12.500 kinderen met coeliakie in Nederland eraan gaan meedoen, kan dat een besparing van 450.000 euro per jaar betekenen.

Parallel met het CDC is in 2007 de Europese studie PreventCD gestart met subsidie van de Europese Commissie (www.preventcd.com) die als doel heeft te onderzoeken of coeliakie voorkomen kan worden. Het onderzoek wordt door Mearin gecoördineerd en heeft partners in tien landen. De eerste resultaten worden verwacht in 2014-2015.

Biobank

De implementatie van een ander stuk output van het CDC heeft op zich laten wachten, maar het zal hopelijk in 2014 van start gaan. Het gaat dan om een biobank met materiaal van kinderen met (verdenking op) coeliakie op het LUMC. In zo'n biobank wordt, na informed consent van ouders en zo nodig ook van de kinderen, materiaal – bloed, ontlasting, biopten – van patiënten bewaard met als doel er in de toekomst wetenschappelijk onderzoek mee te doen. Mearin: “We hebben heel veel werk verzet in de voorbereiding om de biobank op te starten, niet alleen ICT- en laboratoriumtechnisch, maar ook de ethische aspecten zijn aan de orde geweest. De medisch-ethische commissie van het LUMC is akkoord gegaan met de start van deze biobank. Onderzoek met dit materiaal zal naar verwachting in de toekomst veel nieuwe kennis over coeliakie opleveren.

LUISA MEARIN IS KINDERARTS VOOR MAAG-DARM-LEVERZIEKTEN, LEIDER VAN DE AFDELING KINDER MAAG-DARM-LEVERZIEKTEN VAN HET LUMC EN UNIVERSITAIR HOOFDDOCENT AAN HET LUMC.

Ontrafelen van refractaire coeliakie

Maag-, darm-, leverarts prof. dr. Chris Mulder is al ruim dertig jaar een autoriteit op het gebied van coeliakie bij volwassenen. Binnen het VUmc heeft hij het Celiac Centre Amsterdam opgezet waar de meest lastige gevallen uit Nederland, en ook steeds meer uit het buitenland, terecht komen. Het Celiac Disease Consortium heeft het mogelijk gemaakt zijn onderzoek naar ernstige complicaties bij coeliakie uit te bouwen.

Mulder is al in de jaren tachtig van de vorige eeuw gestart met onderzoek naar coeliakie, met name omdat hij heldere parameters miste voor de pathologie van de ziekte. Zo was hij betrokken bij het verder uitwer-

ken van de Marsh classificatie die de ernst van de aantasting van de dunne darm weergeeft.

In die tijd was er nog weinig aandacht voor coeliakie bij volwassenen. Het werd gezien als een ziekte die zich vooral manifesteert bij kinderen. Maar in de loop der jaren bleek dat heel anders te liggen, zoals de cijfers ook aantonen. Mulder: "Van de nieuwe patiënten is slechts 20 procent kind. De hoofdmoot is tussen de 40 en 60 jaar, een op de vijf is zelfs ouder dan 60."

Diagnose vaak gemist

Een groot probleem is dat vooral bij volwassenen de diagnose coeliakie in de huisartsenpraktijk nog altijd vaak wordt gemist. Op zich niet zo vreemd, stelt Mulder, want de symptomen zijn vaak onduidelijk. Bij kinderen zetten klachten als chronische diarree of juist verstopping, vertraagde groei, spillebenen, migraine en vermoeidheid de arts al snel op het goede spoor. Maar bij volwassenen ligt dat een stuk ingewikkelder. In zeker de helft van de gevallen is er geen sprake van diarree of gewichtsverlies. Wel kunnen bijvoorbeeld onverklaarbare onvruchtbaarheid, neurologische klachten, bot- en gewrichtspijnen, bloedarmoede of huidproblemen een indicatie zijn.

Gevolg is dat veel volwassen coeliakiepatiënten jarenlang onbehandeld blijven. Wat kan leiden tot allerlei gezondheidsproblemen. Mulder: "Door de slechte opname van voeding krijgen ze tekorten aan ijzer, foliumzuur en vitamines en neemt de kans op osteoporose toe. Ook raakt de darmwand steeds ernstiger beschadigd. Hoe langer de blootstelling aan gluten duurt, hoe moeizamer het herstel gaat als eenmaal wordt overgegaan op een glutenvrij dieet."

Niet te stoppen

Er is zelfs een groep patiënten bij wie ondanks een glutenvrij dieet de coeliakie niet onder controle is te krijgen. Zij hebben refractaire coeliakie, een zeldzame vorm van de ziekte die vooral voorkomt wanneer de diagnose pas na het vijftigste levensjaar is gesteld. Een klein deel van deze patiëntengroep ontwikkelt een zeer ernstige complicatie: een lymfoom, een vorm van kanker in de dunne darm met een zeer slechte prognose.

De afgelopen tien jaar heeft het onderzoek van Mulder zich steeds meer gericht op het ontrafelen van refractaire coeliakie: hoe ontstaat het, hoe komt het dat bij sommige patiënten cellen in de darmwand zich ontwikkelen tot kankercellen en wat zijn de beste behandelingsmethoden. Mulder heeft een therapie ontwikkeld waarbij zware chemotherapie wordt gegeven, gevolgd door een zogeheten autologe beenmergtransplantatie, waarbij de patiënt zijn eigen beenmergcellen terugkrijgt nadat die gezuiverd zijn van ontspoorde cellen. Het heeft de 5-jaars overlevingskans omhoog gebracht van nog geen 20 naar 60 tot 80 procent.

DNA, bloed en biopten

Al sinds 2004 was Mulder zijdelings betrokken bij het coeliakieconsortium. Voor het immunologische en genetische onderzoek dat gedaan werd in onderzoeksinstituten in Leiden, Groningen en Rotterdam werd voor een belangrijk deel gebruik gemaakt van materiaal - DNA, bloed, biopten - dat was afgestaan door de zes- tot zeventhonderd patiënten die bij het VUmc onder behandeling zijn.

In 2010 is de groep van Mulder officieel toegetreden tot het CDC. Binnen het consortium is het onderzoek naar de achterliggende mechanismen van het ontstaan van lymfomen bij refractaire coeliakie voortgezet. Daarbij is het gelukt voorlopers van de kankercellen te identificeren, wat goede handvatten geeft om het verloop van de ziekte te voorspellen en tijdiger en effectiever te kunnen ingrijpen.

Coeliakie en diabetes

Daarnaast zijn er zijn nog meer onderzoekslijnen ingezet, in samenwerking met CDC partners. Zo is samen met de groep van prof. Frits Koning in Leiden een eerste patiëntenonderzoek gedaan naar AN-PEP, een door het farmaceutische bedrijf DSM gemaakt enzym dat gluten kan afbreken voordat ze in de dunne darm komen. Daaruit bleek dat AN-PEP volkomen veilig is. DSM zal AN-PEP binnenkort in de Verenigde Staten als voedingssupplement op de markt brengen.

In nauwe samenwerking met de groep van prof. Cisca Wijmenga in Groningen is gekeken naar de samenhang tussen coeliakie en type 1 diabetes. Mulder: "Daaruit is helder geworden dat er zeker een verband is; coeliakie komt zesmaal zo vaak voor bij mensen met diabetes".

De oorzaak lijkt te liggen in verschillende factoren. Erfelijkheid is daar overduidelijk één van; er zijn opvallende overeenkomsten gevonden in het DNA van coeliakie- en diabetespatiënten. Daarnaast is bij beide patiëntengroepen geconstateerd dat de darmwand 'lekt' en teveel stoffen doorlaat. Een opvallende vondst was ook dat het erop lijkt dat gluten het lichaam aanzet om antistoffen te maken die geassocieerd worden met diabetes.

Droom

Met het beëindigen van het CDC is het een stuk lastiger geworden een aantal van de zo succesvol gestarte onderzoekslijnen te financieren. Met als onherroepelijk gevolg dat ze niet doorgezet kunnen worden.

“Ik was graag nog verder gegaan met de coeliakie-diabeteslijn”, zegt Mulder. “Als we meer grip kunnen krijgen op de mechanismen van ziekteontwikkeling die ze gemeen hebben, zou dat een opstap kunnen geven naar preventie van type 1 diabetes. Dat is een droom van mij.”

“Ook had ik graag in CDC verband een goed Europees netwerk opgebouwd waarin verder gewerkt wordt aan de ontwikkeling van therapieën voor patiënten met een lymfoom. Dat doe ik nu ook wel, maar binnen zo'n consortium kan je dat veel beter en sneller doen.”

PROF. DR. CHRIS MULDER IS MAAG-, DARM-, LEVERARTS EN HOOFD VAN DE AFDELING MAAG-, DARM- EN LEVERZIEKTEN VAN HET VU MEDISCH CENTRUM IN AMSTERDAM.

Coeliakie leren begrijpen via muismodellen

De onderzoeksgroep van dr. Janneke Samsom, op het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, probeert via diermodellen uit te zoeken hoe het gezonde immuunsysteem in de darm onderscheid maakt tussen schadelijke en onschadelijke eiwitten, en wat er mis gaat bij ziektes als coeliakie waarbij het immuunsysteem bepaalde onschadelijke eiwitten ineens gaat aanvallen.

Haar groep heeft zich pas in een later stadium, na 2010, bij het Celiac Disease Consortium gevoegd. “De directe aanleiding was dat we een muismodel voor coeliakie wilden ontwikkelen”, vertelt Samsom. “Al het onderzoek dat werd gedaan om coeliakie te begrijpen, gebeurde op celniveau waarbij processen in cellen van patiënten en gezonde individuen werden vergeleken. Maar in de darm heb je te maken met een heel netwerk van cellen die allemaal interacties met elkaar aangaan en zich continu door de hele darm heen bewegen. Wat er precies gebeurt, kan je pas echt ontrafelen als je daar ook diermodellen bij gebruikt.”

Via de connecties van het CDC kreeg Samsom de beschikking over een in Oslo (Noorwegen) gefokte genetisch gemodificeerde muizenlijn. Het DNA van deze muizen is zodanig aangepast dat ze in hun immuunsysteem twee voor het coeliakieonderzoek cruciale menselijke onderdeeljes inbouwen: antigeen presenterende cellen van het type HLA-DQ2 en T-cellen die stukjes gluten kunnen herkennen.

Draai het om

Probleem was dat deze muizen, hoewel ze de juiste genetische achtergrond hebben én gretige eters van granen zijn, nooit coeliakie krijgen. Het was dus geen optie om te vergelijken wat er gebeurt in de darm van zieke en gezonde muizen. Samsom: “Toen hebben we bedacht: laten we het omdraaien. Laten we kijken hoe het komt dat die muizen gluten wél kunnen verdragen. Misschien zijn ze wel heel actief tolerant. Voor het gros van de mensen geldt dat immers ook; 25 procent van de bevolking zou in theorie coeliakie kunnen krijgen, maar daadwerkelijk gebeurt dat bij niet meer dan één op de honderd. Terwijl we heel veel gluten eten.”

De manier waarop een goed werkend immuunsysteem in de darm reageert op voedingseiwitten is bekend. De eiwitten worden verwerkt in darmcellen die stukjes van die eiwitten uitstallen op hun celmembraan. Patrouillerende T-cellen die



zo'n stukje eiwit herkennen, willen in actie komen om de vermeende bedreiging door dit immers lichaamsvreemde eiwit te elimineren. Om dat te voorkomen, grijpt een ander soort T-cellen, de remmende of suppressor T-cellen, meteen in en zorgt ervoor dat de aanval afgeblazen wordt.

De groep van Samsom had al veel onderzoek gedaan naar hoe dit proces precies werkt bij de opname van ovalbumine, eiwit uit ei. De darmcellen die dat eiwit opnemen verplaatsen zich naar de mesenteriale lymfeklieren, de lymfeklieren die de darmen draineren. Daar worden stukjes van het eiwit op de celwand gepresenteerd en daar ontstaan ook de suppressor T-cellen die ervoor zorgen dat het immuunsysteem tolerant is voor ovalbumine.

Naar een nieuw denkraam

Maar uit het onderzoek met de Noorse muizen bleek dat het verhaal in het geval van gluten toch wat anders in elkaar steekt. “We vonden amper stukjes gluten in de mesenteriale lymfeklieren, maar des te meer in de milt. Dat heeft er waarschijnlijk mee te maken dat gluten, in tegenstelling tot ovalbumine, een heel stroperig, moeilijk kapot te krijgen eiwit is. In de milt zit een soort cellen, macrofagen, die in staat is gluten in stukjes te knippen die vervolgens weer door een andere cel gepresenteerd kunnen worden. Ook bleek dat het subtype suppressor T-cellen een ander was dan we gewend waren bij ovalbumine.”

Gevolg van deze vindingen is dat de onderzoeksgroep “naar een nieuw denkraam moest”, zoals Samsom het noemt. En dat heeft de kennis over coeliakie weer een stuk verder gebracht.

“We weten nu dat in een gezond immuunsysteem de suppressor T-cellen die reageren op gluten het ontstekingsremmende stofje interleukine-10 (IL-10) maken. Daarbij moeten de macrofagen in de milt nauw betrokken zijn, want als je die in de muis weghaalt, zie je ook de beschermende T-celrespons niet meer.”

Met die kennis uit de muis is ze weer gaan kijken bij de mens. Daarbij was de eerste vraag of de IL-10 producerende suppressor T-cellen ook in de mens terug te vinden waren. Samsom: “Het bleek dat coeliakiepatiënten maar heel weinig IL-10 producerende T-cellen in de darm hebben. Wel hebben ze veel IL-21, de voorloper van IL-10. We denken nu dat IL-10 in patiënten mogelijk niet optimaal aangezet wordt. Daarbij komt dat IL-21 ook interferon gamma, een stof die juist ontstekingen induceert, kan stimuleren. Dit maakt dat in afwezigheid van IL-10, IL-21 de ontsteking nog eens versterkt. De volgende stap is nu om te onderzoeken waarom IL-21 niet in staat is IL-10 te induceren in de darm van coeliakiepatiënten.”

Andere optiek geeft nieuwe ideeën

Probleem voor Samsom is dat met het stoppen van het CDC het veel moeilijker, zo niet onmogelijk, wordt financiering te vinden voor verdere proeven met diermodellen. “We kunnen wel doorgaan met het humane model waarvoor dit muismodel het voorwerk was, maar er staat voorlopig een streep onder het fun-

damentele onderzoek.” En dat is een groot gemis, stelt ze. “Doordat we dankzij dit soort onderzoek de wetten leren van coeliakie, krijgt je ook meer inzicht in de mechanismen van andere darmziekten, zoals IBD (Inflammatory Bowel Disease) waartoe onder meer de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa behoren. En hoe beter je weet waar het fout gaat, hoe beter je het verloop van de ziekte kan monitoren en hoe nauwkeuriger je kan ingrijpen met medicatie.”

Wat ze ook zal missen nu het CDC gestopt is, is het contact met onderzoeksgroepen die vanuit een totaal verschillende invalshoeken aan hetzelfde probleem werken. “Die enorme diversiteit in het coeliakieconsortium vond ik echt een meerwaarde. Doordat anderen vanuit een andere optiek tegen de vraagstukken aankijken, kom je op nieuwe ideeën. En dat brengt het onderzoek verder.”

DR. JANNEKE SAMSOM IS HOOFD VAN HET LABORATORIUM KINDERGENEESKUNDE VAN HET ERASMUS MEDISCH CENTRUM/SOPHIA KINDERZIEKENHUIS IN ROTTERDAM EN GEEFT INHOUDELIJK LEIDING AAN HET MUCOSAAL IMMUNOLOGISCH ONDERZOEK VAN DE DIVISIE KINDERGASTRO-ENTEROLOGIE & VOEDING VAN HET LABORATORIUM KINDERGENEESKUNDE.

Zoektocht naar veilige granen

Bestaan er tarwerassen die veilig zijn voor coeliakiepatiënten, of is het mogelijk die te kweken? Op die vragen hoopte dr. Luud Gilissen (Wageningen Universiteit en Research centrum) met zijn onderzoek binnen het Celiac Disease Consortium een antwoord te vinden.

“Waar we aanvankelijk op inzetten, was het zoeken naar tarwesoorten of -variëteiten met gluten zónder de voor coeliakiepatiënten toxische eigenschappen,

maar mét de voor de voedingsindustrie zo belangrijke deeg eigenschappen. Want je moet er natuurlijk nog wel een behoorlijk brood mee kunnen bakken”, licht Gilissen toe.

Om dat gouden ei te vinden, heeft hij met collega's honderden tarwerassen geanalyseerd. Daarbij werd in kaart gebracht of en hoe sterk cellen uit het immuunsysteem van coeliakiepatiënten – verkregen via de onderzoeksgroep op het LUMC - reageerden op de gluten uit die tarwes. Ook is gekeken naar de respons met door het LUMC ontwikkelde glutenfragment-specifieke monoclonale antilichamen. “Vrij grove meetmethoden maar daaruit kregen we wel aanwijzingen dat er inderdaad meer en minder toxische variëteiten zijn. Met enkele daarvan zijn we verder onderzoek gaan doen, dat loopt nog.”

In samenwerking met het bedrijf Limagrain is ook gekeken naar de invloed van verschillende teeltomstandigheden op de glutenkwaliteit en -kwantiteit. “We hoopten dat door teelt op specifieke locaties en onder specifieke klimatologische omstandigheden bepaalde gluteneiwitten verminderd of niet meer tot expressie zouden komen, maar dat bleek niet zo te zijn.”

Glutendruk verlagen

In het staartje van het CDC is Plant Research International Wageningen gestart met een andere aanpak. Daarbij is gekeken welke glutengenen bij welke tarwerassen precies actief zijn. “De gluteneiwitten die het meest schadelijk zijn voor coeliakiepatiënten zijn alfa-gliadines en gamma-gliadines. We hebben voor zo'n honderd rassen uitgezocht of hun glutengenen die in principe zouden kunnen coderen voor toxische stukjes alfa- en gamma-gliadines ook daadwerkelijk tot expressie komen. Dat is een veel nauwkeuriger en directere methode dan die we bij de aanvankelijke screening van tarwerassen gebruikten. We hebben zo duidelijke profielen in toxiciteit kunnen ontdekken. Dat kan er toe leiden dat een bakker straks op grond van de tarwevariëteit die hij gebruikt de hoeveelheid toxi-

sche glutenfragmenten in zijn brood kan voorspellen. In het verlengde hiervan is bij ons recent ook onderzoek gestart dat heel nauwkeurig naar de individuele gluteneiwitten kan kijken die in het zaad gevormd worden. De genetische en de eiwit methoden zijn complementair, maar uiteindelijk gaat het om het eiwit, waarvan met de benadering via de genexpressie een goede inschatting gemaakt kan worden.”

De toxiciteitsprofielen zijn ook cruciaal voor het opstarten van een veredelingsprogramma. Daarbij probeer je door het kruisen van de minst toxische variëteiten steeds veiliger tarwevariëteiten te kweken. Het ontwikkelen van 100 procent veilige tarwe via deze methode zal waarschijnlijk niet lukken, realiseert Gilissen zich terdege, maar ook zonder dat kan tarwe met minder schadelijke gluteneiwitten positieve effecten hebben. “We weten dat 1 procent van de bevolking in Nederland coeliakie heeft, maar slechts 10 tot 15 procent daarvan is gediagnosticeerd. Die mensen weten dat ze glutenvrij moeten eten, maar die andere 85 tot 90 procent is zich daar niet van bewust. Ons onderzoek heeft in feite een tweesporenbeleid gekregen: enerzijds de zoektocht naar veilige producten voor mensen met coeliakie, anderzijds willen we kijken of het mogelijk is de toxische glutendruk te verlagen voor mensen die coeliakie hebben maar dat niet weten. Wat mij betreft zouden gluten op het lijstje mogen komen van minder zout, minder vet, minder koolhydraten.”

Haver als alternatief

Behalve aan tarwe hebben Gilissen en collega's ook veel onderzoek gedaan aan haver. Het idee daarachter was uit te zoeken of haver een veilig, vezelrijk alternatief voor coeliakiepatiënten kan zijn. “Toen we in 2003 gestart zijn met het CDC, stond haver samen met tarwe, gerst en rogge op de verboden lijst voor coeliakiepatiënten. En inderdaad, uit Nederlands en Noors onderzoek was naar voren gekomen dat aveninen, dat zijn glutenachtige eiwitten in haver, ook voor coeliakiepatiënten toxische fragmenten kunnen bevatten. Maar het bleek dat maar heel erg weinig patiënten daar echt gevoelig voor zijn.”

En er kwam nog meer goed nieuws. Gilissen: “Wij hebben alle avenine genen in alle haversoorten onderzocht en daarin geen van de toxische eiwitfragmenten die voorkomen in tarwe, gerst en rogge teruggevonden. Dat is een belangrijke bevestiging van de veiligheid van haver voor mensen met coeliakie. De toxiciteit van haver bleek vooral een besmettingsprobleem te zijn.”

Langzaam maar zeker is haver dan ook aan de veilige kant terechtgekomen. Zodanig zelfs dat in 2009 in de Europese wet- en regelgeving is vastgelegd dat haver gelabeld en verkocht mag worden als glutenvrij, wanneer de besmetting ervan met gluten uit tarwe, gerst of rogge lager dan 20 mg per kg is.

Glutenvervuiling getackeld

Daarbij loop je wel tegen een groot probleem aan: ‘gewone’ haver is eerder als regel

dan als uitzondering vervuild met sporen van tarwe, gerst of rogge, en dus met schadelijke gluten. Dat kan komen door onzuiver zaaizaad of door landbouwgrond die niet helemaal schoon is omdat daar eerder tarwe geteeld is. Het kan ook te maken hebben met de combine waarmee geoogst wordt, met de schoonmaakmachines voor de zaden, de opslag, het transport, enzovoort. Kortom, de vervuiling kan in elke schakel van de productieketen veroorzaakt worden.

Dat probleem heeft Gilissen effectief getackeld, in nauwe samenwerking met de Nederlandse Coeliakievereniging (NCV). “Toen we in 2006 wisten dat haver mogelijk veilig zou kunnen zijn voor mensen met coeliakie, hebben we een aantal bedrijven benaderd, waaronder veredelaars, zaad- en graanverwerkers en voedingsproducenten. Met hen is De Nederlandse Haverketen opgezet. De haverproducten van de bedrijven binnen deze keten zijn gegarandeerd glutenvrij. Ze zijn te herkennen aan het logo van de NCV. Binnen Nederland zijn wij de enige keten die echt glutenvrij produceert.”

Overigens zou wat Gilissen betreft iedereen veel vaker haver moeten eten, niet alleen coeliakiepatiënten. “Als spin off van het CDC zijn we gaan kijken naar de gezondheidsvoordelen van haver. En die zijn heel groot, ook ten opzichte van andere granen. Onder meer doordat ze een bepaald soort vezels bevatten, beta-glucanen, die helpen bij het verlagen van het cholesterolgehalte, bij de instandhouding van een normale suikerspiegel na de maaltijd (geen glucosepieken in het bloed) en die een positief effect hebben op de darmflora waardoor ze het immuunsysteem versterken. Bovendien zitten in haver veel vitaminen, mineralen en specifieke antioxidanten die ontstekingsremmend werken”, somt hij enthousiast op. “Op haver zijn tegenwoordig vijf door de EFSA goedgekeurde gezondheidsclaims van toepassing, en dat is heel uitzonderlijk.”

Toch nog even terug naar tarwe. Is er nu geen enkele mogelijkheid om die vermaledijde toxische eigenschappen van gluten te elimineren? Theoretisch zou het moeten kunnen, geeft Gilissen aan, maar op de weg van theorie naar praktijk liggen nog teveel obstakels. “We hebben binnen het CDC ontdekt dat van de gluteneiwitten vooral de gliadines toxisch zijn voor mensen met coeliakie, terwijl de glutenines verantwoordelijk zijn voor de goede bakeigenschappen. Nu kunnen we die twee op laboratoriumschaal keurig scheiden. Maar om dat op een industrieel interessant niveau te doen, is vooralsnog kostbaar. We zijn hierover in gesprek met de industrie”

DR LUUD GILISSEN IS SENIOR ONDERZOEKER BIJ PLANT RESEARCH INTERNATIONAL (PRI), ONDERDEEL VAN DE PLANT SCIENCE GROUP VAN WAGENINGEN UNIVERSITEIT EN RESERACH CENTRUM. BINNEN PRI COÖRDINEERT HIJ HET ALLERGIEONDERZOEK.

‘Dat we als patiënten konden meepraten is als bijzonder positief ervaren’

Al het onderzoek dat binnen het Celiac Disease Consortium is uitgevoerd, heeft uiteindelijk tot doel de kwaliteit van leven van coeliakiepatiënten te verbeteren. Niet zo vreemd dus dat ook de patiënten bij het consortium betrokken waren. Dat gebeurde via de Nederlandse Coeliakie Vereniging (NCV). Voorzitter van de NCV ten tijde van het CDC was Marieke Mol, zelf coeliakiepatiënt.

Uniek aan het consortium, zegt Mol, was de breedte van het samenwerkingsverband. “Je had heel Nederland dat betrokken is bij coeliakie bij elkaar: artsen, voedings- en plantenwetenschappers, immunologen, de industrie en de patiënten. En dat is belangrijk. Niet alleen omdat je zo een efficiënte informatie-uitwisseling krijgt en duplicatie van onderzoek wordt voorkomen, maar ook omdat de deelnemers elkaar inspireren en de onderlinge banden worden versterkt.”

Binnen het CDC was de rol van de NCV het doel van het onderzoek altijd helder te houden; de ziekte en de patiënten moeten centraal staan en de patiënten moeten er iets aan hebben. Een rol die de vereniging met enthousiasme heeft vervuld. “We vonden het ontzettend leuk erbij betrokken te zijn. We wilden ook graag input geven over waar de patiënt eigenlijk op zit te wachten, waar de patiënt behoefte aan heeft. Er zijn enkele meetings geweest met patiëntengroepen waarbij wetenschappers hebben uitgelegd waar ze mee bezig waren en wat ze wilden gaan doen, en gevraagd hebben wat de patiënten ervan vonden. Het feit dat je direct contact hebt met de onderzoekers, die vaak toch heel ver van de patiënt af staan, dat je mee mag praten over welke richting het onderzoek uit zou moeten, dat is als bijzonder positief ervaren.”

Dat de patiënten geïnteresseerd zijn in het onderzoek, blijkt ieder jaar op de NVC ledendag. “Dan geeft er altijd een wetenschapper uit het CDC een lezing en daar moet ik steevast de grootste zaal voor boeken.”

Grote winst

Tien jaar CDC heeft veel opgeleverd voor de patiënten, stelt Mol. Een heel belangrijk resultaat vindt zij De Nederlandse Haverketen die door de groep van Luud



Gilissen in Wageningen is opgezet. Haver bevat van nature geen schadelijke gluten maar raakt er in de productieketen vaak mee besmet. In De Nederlandse Haverketen zijn teelt, oogst en verwerking zodanig gecontroleerd dat de eindproducten gegarandeerd glutenvrij zijn. “Voor onze leden is dat heel belangrijk want haver is een goed en gezond alternatief voor tarwe.”

Pure winst is ook de voortgang die is geboekt op gebied van de diagnostiek. Mol: “Hoe sneller je erbij bent, hoe beter de darm zich herstelt. Uit eigen ervaring weet ik hoe het is om jarenlang met onbegrepen darmklachten rond te lopen. Bij mij is de diagnose gesteld toen ik 40 was. Als ik terugkijk was ik altijd moe, als kind al. Later, als student, kon ik best een keer uitgaan, maar meer dan eens in de paar weken trok ik niet. Het is ongelooflijk hoe je opknapt als je eenmaal glutenvrij gaat eten.”

Binnen het CDC is een test ontwikkeld waarmee gluten in voedsel eenvoudig aan te tonen is. Sinds kort is die op de markt. Een hele aanwinst, vindt Mol. “Het kan het leven van coeliakiepatiënten een stuk eenvoudiger maken. Ongeveer 5 tot 10 procent van onze patiënten is heel gevoelig. Die worden ziek van de miniemste glutenbelasting. Een goede test is dan een enorme hulp.”

En er zit nog meer in de pijplijn. Het farmaceutische bedrijf DSM heeft in nauwe samenwerking met het CDC een pil ontwikkeld die gluteneiwitten tot onschadelijk fragmenten kan afbreken voordat ze in de dunne darm komen. In de Verenigde Staten komt de pil binnenkort op de markt als voedingssupplement maar de Europese wetgeving vereist aanvullend onderzoek. Mol en haar achterban zitten met smart te wachten op het moment dat de pil ook hier bij de drogist in de schappen ligt. “Natuurlijk kleven er voor- en tegendelen aan zo’n pil, maar het is ideaal om de schade te beperken als je per ongeluk gluten binnen krijgt, bijvoorbeeld als je uit eten gaat.

Olievlek

De NCV heeft veel profijt van de contacten die via het coeliakieconsortium gelegd konden worden. “Zo is het CDC belangrijk geweest voor ons diëtistennetwerk. Dat netwerk hebben we opgezet omdat we merkten dat er niet voldoende diëtisten waren die coeliakiepatiënten goed kunnen begeleiden. Dankzij het CDC weet je dan welke voedingswetenschappers specifiek bezig zijn met coeliakie, en daar kan je dan weer vragen of ze goede tips hebben of bepaalde dingen voor je kunnen uitzoeken. In het verlengde daarvan zijn we een onderzoek gestart met de Wageningse wetenschapswinkel. Het werkt als een olievlek.”

Wellicht het allerbelangrijkste wapenfeit van het CDC is volgens Mol dat het coeliakie in Nederland op de kaart heeft gezet. “Het was toch een vrij onbekende

ziekte. Juist door de aandacht die door het consortium getriggerd is, zijn er veel meer producten voor coeliakiepatiënten op de markt gekomen.”

Ze vreest dat met het stoppen van het CDC de vaart uit het onderzoek zal gaan. Het maakt de hoop kleiner dat er ooit een geneesmiddel tegen de ziekte komt. “Dat is toch wat de patiënten het liefst willen. Natuurlijk, als je je goed aan het dieet houdt, is er met coeliakie prima te leven. Maar het is verre van makkelijk. Je bent zo afhankelijk van producenten, die producten ineens veranderen of uit het assortiment halen. En de ziekte beïnvloedt niet alleen de patiënt, maar het hele gezin. Het blijft een gedoe.”

DE NCV IN OPGERICHT IN 1974. DE VERENIGING IS BEDOELD VOOR IEDEREEN MET COELIAKIE OF DERMATITIS HERPETIFORMIS. MOMENTEEL HEEFT DE NCV ZO’N 15.000 LEDEN EN DAT AANTAL GROEIT IN EEN RAP TEMPO.

DOEL VAN DE VERENIGING IS HET LEVEN MET EEN GLUTENVRIJ DIEET GEMAKKELIJKER TE MAKEN. DAT GEBEURT DOOR VOORLICHTING, BELANGENBEHARTIGING EN HET STIMULEREN VAN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK. VIERMAAL PER JAAR GEEFT DE VERENIGING HET BLAD GLUTENVRIJ UIT.

WWW.GLUTENVRIJ.NL

Proefschriften

1. **Diosdado Calvo, M.B. (21 maart 2006)**
The puzzle of coeliac disease: pieces of the molecular pathogenesis.
Universiteit Utrecht. Promotor: Prof. C. Wijmenga
2. **Wapenaar, M.C. (28 november 2006)**
Genomics of Coeliac Disease. Molecular signatures of the pathogenesis.
Universiteit Utrecht. Promotor: Prof. C. Wijmenga
3. **Stepniak, D.T. (14 december 2006)**
Celiac disease: from basic insight to therapy development.
Universiteit Leiden. Promotor: Prof. F. Koning
4. **Wijmenga-Monsuur, A.J. (3 juli 2007)**
Unraveling the molecular genetic aspects of intestinal inflammatory disorders.
Universiteit Utrecht. Promotor: Prof. C. Wijmenga
5. **van Herpen, T.W.J.M. (23 mei 2008)**
Coeliac Disease Safe Gluten — The challenge to reduce toxicity while preserving wheat technological properties.
Wageningen Universiteit.
Promotor: Prof. R.J. Hamer
6. **Franke, L.H. (27 mei 2008)**
Genome-wide approaches towards identification of susceptibility genes in complex diseases.
Awarded cum laude.
Universiteit Utrecht. Promotor: Prof. C. Wijmenga
7. **Hopman, E. (25 september 2008)**
Gluten intake and gluten-free diet in the Netherlands.
Universiteit Leiden. Promotors: Prof. dr. J.M. de Wit, Dr. M.L. Mearin-Manrique
8. **Wolters, V.M. (2 november 2009)**
Diagnostics and genetics of coeliac disease.
Universiteit Utrecht. Promotors: Prof. C. Wijmenga, Prof. J.L.L. Kimpfen en Dr. R.H.J. Houwen.
9. **Kapoerchan, V. (22 december 2009)**
Towards peptide-based therapeutics in celiac disease and infectious diseases.
Universiteit Leiden, 22 december 2009.
Promotors: Prof. F. Koning, Prof. H. Overkleeft
10. **Zhernakova, A. (3 december 2009)**
The autoimmune puzzle — shared and specific genetics of immune-related diseases.
Universiteit Utrecht. Promotor: Prof. C. Wijmenga
11. **van den Broeck, H.C. (10 november 2010)**
The Quest for Celiac-Safe Wheat with good baking properties.
Wageningen Universiteit.
Promotor: Prof. R.J. Hamer
12. **du Pré, F. (16 maart 2011)**
Tissue-specific regulation of immune responses to dietary proteins.
Erasmus Universiteit Rotterdam.
Promotors: Prof. dr. A.J. van der Heijden, Prof. dr. E.E.S. Nieuwenhuis, Co-promotor: Dr. J.N. Samsom
13. **Festen, A.E.M. (6 april 2011)**
Shared genetic background of inflammatory diseases of the bowel.
Universiteit Groningen. Promotors: Prof. dr. C. Wijmenga, Prof. dr. J.H. Kleibeuker.
14. **Veen, M (18 mei 2011)**
Gluten, Pills and Talk: Assessing emergent technologies from a patients' perspective.
Wageningen Universiteit.
Promotor: Prof. B. Gremmen
15. **Mitea, D.C. (9 juni 2011)**
Celiac Disease: toward new therapeutic modalities.
Universiteit Leiden. Promotor Prof. F. Koning
16. **Tjon, J.M-L. (30 november 2011)**
Celiac Disease: how complicated can it get?
Universiteit Leiden. Promotor: Prof. F. Koning
17. **Romanos, J. (12 december 2011)**
Genetics of celiac disease and its diagnostic value.
Universiteit Groningen.
Promotor: Prof. dr. C. Wijmenga.
18. **Hogen Esch, C.E. (18 januari 2012)**
Strategies for the identification and prevention of celiac disease (PreventCD study).
Universiteit Leiden. Promotors: Prof. dr. H.A. Delemarre-van de Waal, Prof. dr. F.J. Walther
19. **Szperl, A.M. (12 september 2012)**
Mapping complex and monogenetic disorders: methods and applications.
Universiteit Groningen.
Promotor: Prof. dr. C. Wijmenga
20. **Tack G.J. (15 november 2012)**
On the work-up of (Refractory) Coeliac Disease.
Vrije Universiteit Amsterdam. Promoter: Prof.dr. C.J.J. Mulder, Co-promoter: dr. M.W. Schreurs

21. Londoño, D.M. (19 juni 2014)

[Laying the foundations for dough-based oat bread.](#)

Wageningen Universiteit. Promotors: Prof. Dr. R.G.F. Visser, Prof. Dr. R.J. Hamer, Co-promotores: Dr. M.J.M. Smulders, Dr. L.J.W.J. Gilissen

22. Schmitz, F. (19 juni 2014)

[Intraepithelial Lymphocytes in Refractory Celiac Disease: Lost in transition.](#)

Universiteit Leiden. Promotor: Prof. F. Koning.
Co-promotor: dr. J van Bergen

Colofon

TEKST: CORRIE VAN DER LAAN

LAY-OUT: CLEVERFRANKE

MANAGEMENT: WALTER ZUIJDERDUIN