

## MISKENDE FACTOR

# Tekorten in voeding kunnen virussen virulent maken

De grote invloed van voedingsfactoren op het optreden en verloop van infectieziektes wordt vooral toegeschreven aan het effect van de nutritionele status op het afweersysteem. Er blijkt echter nog een heel andere, onderbelichte factor in het spel te zijn: de directe uitwerking die de voedingstoestand van de gastheer heeft op de eigenschappen van het binnengedrongen micro-organisme.

**E**en nutritioneel tekort bij de gastheer blijkt de genetische eigenschappen van een goedaardig virus zodanig te kunnen veranderen dat dit pathogeen wordt. Bovendien is vastgesteld dat deze veranderingen blijvend zijn en dat het virus nu ook bij een gastheer zonder nutriëntentekort ziekteverschijnselen kan veroorzaken. Dit is bijvoorbeeld waargenomen bij een aanvankelijk onschuldig coxsackievirus dat pathogeen werd nadat het zich in een seleniumdeficiënte gastheer had vermeerderd. Verder onderzoek naar het effect van de conditie van de gastheer op de eigenschappen van micro-organismen kan belangrijke nieuwe perspectieven openen voor de preventie en bestrijding van infectieziektes. Dit kan vooral van belang zijn in de strijd tegen nieuwe en gemuteerde virussen, die wereldwijd regelmatig tot grote gezondheidsproblemen leiden.

### Voeding en immuunsysteem

Tallose studies tonen aan dat



Verpleegster in speciaal quarantainekamp voor de Spaanse griep (1918)

voeding grote invloed heeft op het immuunsysteem en het vermogen van het lichaam om zich tegen infectieziektes te verdedigen.<sup>1,2</sup> Zo is vastgesteld dat bij algehele ondervoeding zowel de cellulaire

als de humorale immuniteit achteruitgaat. Ook is bekend dat een tekort aan een enkele micronutriënt al een schadelijke invloed kan hebben. Een voorbeeld hiervan is zinkgebrek, dat onder meer tot een

verminderde activiteit van *natural killer*-cellen kan leiden.<sup>1</sup> Jarenlang richtte de research naar de relatie tussen nutritionele status en infectieziektes zich uitsluitend op de effecten van voedingsfactoren op de verdedigingsmechanismen van de gastheer. Dit veranderde toen viroloog Melinda Beck en voedingskundige Orville Levander in 1992 begonnen met een onderzoek naar het effect van micronutriënttekorten bij de gastheer op de virulentie van coxsackievirussen.<sup>3</sup> Aanleiding hiertoe waren bevindingen bij de Keshan-ziekte, een door hartafwijkingen gekenmerkte aandoening die endemisch voorkomt in bepaalde delen van China, waar de bodem en de voeding arm zijn aan selenium.<sup>1</sup> Dat de Keshan-ziekte samenhangt met een slechte seleniumstatus was al bevestigd door een interventiestudie waarbij bleek dat de kwaal kan worden voorkomen door seleniumsuppletie.<sup>4</sup> Ondanks de goede resultaten met seleniumtoediening meenden onderzoekers echter dat de Keshan-ziekte niet een

zuivere seleniumgebreksziekte is, maar dat er ook nog een andere, waarschijnlijk infectieuze factor in het spel moest zijn. Deze hypothese was gebaseerd op het gegeven dat de prevalentie van de ziekte van jaar tot jaar en zelfs van seizoen tot seizoen sterk kan variëren, een verschijnsel dat beter past bij een infectieuze aandoening dan bij een gebreksziekte. Bij verder onderzoek werd bij Keshan-patiënten inderdaad een coxsackievirus met hartbeschadigende eigenschappen aangetoond.<sup>4</sup>

### Ontstaan van virulentie

Door onderzoek met muizen stelden Beck en Levander vast dat een niet-virulente coxsackie-stam, die bij normaal gevoede dieren geen ziekteverschijnselen opwekte, bij seleniumdeficiënte muizen myocarditis veroorzaakte. Vervolgens werd het virus uit de seleniumdeficiënte dieren geïsoleerd en gebruikt om er muizen met een normale seleniumstatus mee te besmetten. De opmerkelijke bevinding: het goedaardige virus was door vermenigvuldiging in een seleniumdeficiënte gastheer pathogeen geworden en leidde nu ook bij adequaat gevoede dieren tot myocarditis.<sup>4</sup> Het bleek dat in de genetische codering van het virus diverse veranderingen waren opgetreden, waardoor het kenmerken had gekregen die ook in het genoom van pathogene coxsackievirussen worden aangetroffen.<sup>4</sup>

Bij een volgende fase in het onderzoeksproject werd het effect bestudeerd van een tekort aan vitamine E, een micronutriënt die evenals selenium – maar via een ander mechanisme – als antioxidant fungeert. Het niet-virulente coxsackievirus bleek ook na vermeerdering in een vitamine E-deficiënte muis ziekteverwekkende eigenschappen te hebben gekregen. In het virusgenoom waren de-



Poliovaccins bevatten niet-virulente poliovirussen, die echter onder bepaalde omstandigheden toch weer pathogeen kunnen worden

zelfde mutaties ontstaan als na replicatie in een gastheer met seleniumgebrek.<sup>4</sup> Dat een slechte antioxidant-status van de gastheer een rol kan spelen bij het ontstaan van zulke mutaties blijkt ook uit een onderzoek met muizen die geen seleniumbevattend antioxidantenzym GPx1 (glutathionperoxidase 1) hebben.<sup>4</sup>

### Influenza

Een vergelijkbaar effect van de voedingsstatus van de gastheer op het virusgenoom is ook waargenomen bij een influenzavirus.<sup>4</sup> In een dierstudie werd gewerkt met een influenza A-virus, dat bij adequaat gevoede muizen slechts lichte ziekteverschijnselen veroorzaakte. Na replicatie in een seleniumdeficiënte muis bleek het micro-organisme aanzienlijk

## De voedingsstatus van de gastheer heeft effect op het virusgenoom

virulenter te zijn geworden en bij normaal gevoede muizen tot ernstige longafwijkingen te leiden. Ook had het virus meerdere genetische mutaties ondergaan.<sup>4,5</sup>

Deze kennis over het ontstaan van nieuwe virulente virusvormen kan van belang zijn voor bestrijding van influenza. Hoewel influenza ofwel griep bij gezonde mensen doorgaans een onschuldige ziekte is die vanzelf overgaat, vormen infecties met influenzavirussen een omvangrijk >

## Diverse hedendaagse virusepidemieën begonnen in gebieden met seleniumarme grond

gezondheidsprobleem. Vooral bij personen uit risicogroepen kunnen potentieel ernstige complicaties, zoals secundaire bacteriële pneumonie, optreden.<sup>6</sup> Wereldwijd zorgen influenza-epidemieën jaarlijks voor miljoenen ernstige ziektegevallen en honderdduizenden doden.<sup>7</sup> Epidemieën zijn vaak het gevolg van nieuwe varianten van het influenzavirus waartegen de bevolking nog onvoldoende immuniteit heeft ontwikkeld.<sup>6</sup> Het opduiken van een influenzavirus dat sterk af-

wijkt van eerdere vormen kan resulteren in een pandemie, waarbij nog veel meer doden kunnen vallen.<sup>7</sup> Een beruchte pandemie was de Spaanse griep uit 1918, die zo'n 50 tot 100 miljoen sterfgevallen veroorzaakte, waarvan 27.000 in Nederland.<sup>7,8</sup>

### Pathogene vaccinvirussen

Micronutriëntengebrek bij de gastheer kan mogelijk ook een rol spelen bij het soms opnieuw pathogeen worden van verzwakte levende virussen, zoals die bijvoorbeeld in sommige polio vaccins worden toegepast.<sup>9</sup> De ziekte poliomyelitis, kortweg polio ofwel kinderverlamming, komt onder meer in diverse gebieden in Afrika nog steeds voor.<sup>10</sup> Bij de mondiale bestrijding van kinderverlamming heeft gebruik van een verzwakt levend polio vaccin (Sabin vaccin) belangrijke voordelen. Zo wordt het niet geïnjecteerd, maar oraal toegediend, waarna de niet-virulente maar nog levende vaccinvirussen zich in het darmkanaal kunnen vermeerderen. Dit zorgt voor een goede, langdurige immuniteit.<sup>9,11</sup> Een nadeel is echter dat bij de replicatie in het darmkanaal veranderingen in het virale genoom kunnen optreden, met het risico dat ook neurovirulente, tot verlamming leidende virusvarianten de kop opsteken en nieuwe gevallen van polio veroorzaken.<sup>9,11</sup> Met orale vaccinatie samenhangende gevallen van polio zijn in de loop der jaren in verschillende delen van de wereld waargenomen.<sup>9,11</sup>

### Minder mutaties door seleniumsuppletie

Een door Broome et al uitgevoerde humane studie wijst erop dat verbetering van de seleniumvoorziening kan helpen om het terugmuteren van goedaardige vaccin-virussen naar een virulente vorm te voorkomen.<sup>12</sup> Het dubbelblind-

onderzoek betrof gezonde vrijwilligers met een marginaal lage seleniumstatus die gedurende vijftien weken een placebo of een seleniumsupplement kregen. Na de eerste zes weken werd oraal een verzwakt levend polio vaccin toegediend. Verder werden op verschillende tijdstippen fecesmonsters onderzocht. Daaruit bleek dat de polio virussen onder invloed van de seleniumsuppletie minder mutaties hadden ondergaan en sneller uit het lichaam verdwenen.<sup>12</sup> Verder verbeterde de seleniumsuppletie ook verschillende aspecten van de immunorespons.

### Andere factoren

Behalve nutritionele factoren kunnen ook andere eigenschappen van de gastheer een rol spelen bij de ontwikkeling van virulentie. Zo kunnen bij vermeerdering van een niet-pathogeen virus in een bejaarde gastheer zonder voedingstekort mutaties in het virale genoom optreden die tot virulentie leiden.<sup>16</sup> Zo had een goedaardig coxsackievirus na replicatie in een normaal gevoede oude muis diverse genetische mutaties ondergaan en was sterk pathogeen geworden. Infectie met het gemuteerde virus bleek bij bijna de helft van een groep niet bejaarde, adequaat gevoede muizen tot de dood te leiden.<sup>16</sup> De invloed van een bejaarde gastheer op de evolutie van een niet-pathogeen tot een pathogeen virus berust waarschijnlijk deels op de verhoogde oxidatieve stress die op oudere leeftijd pleegt voor te komen, maar er zijn ook andere, nog niet opgehelderde factoren bij betrokken.<sup>16,17</sup> Verder zijn er aanwijzingen dat milieu-contaminanten, zoals kwik en arsenicum, een rol kunnen spelen bij het virulent worden van een virus.<sup>3</sup> Behalve tot het virulent worden van een goedaardig virus of vergroting van de virulentie van een pathogeen virus, kunnen wijzigingen in het geno-

## RNA-VIRUSSEN

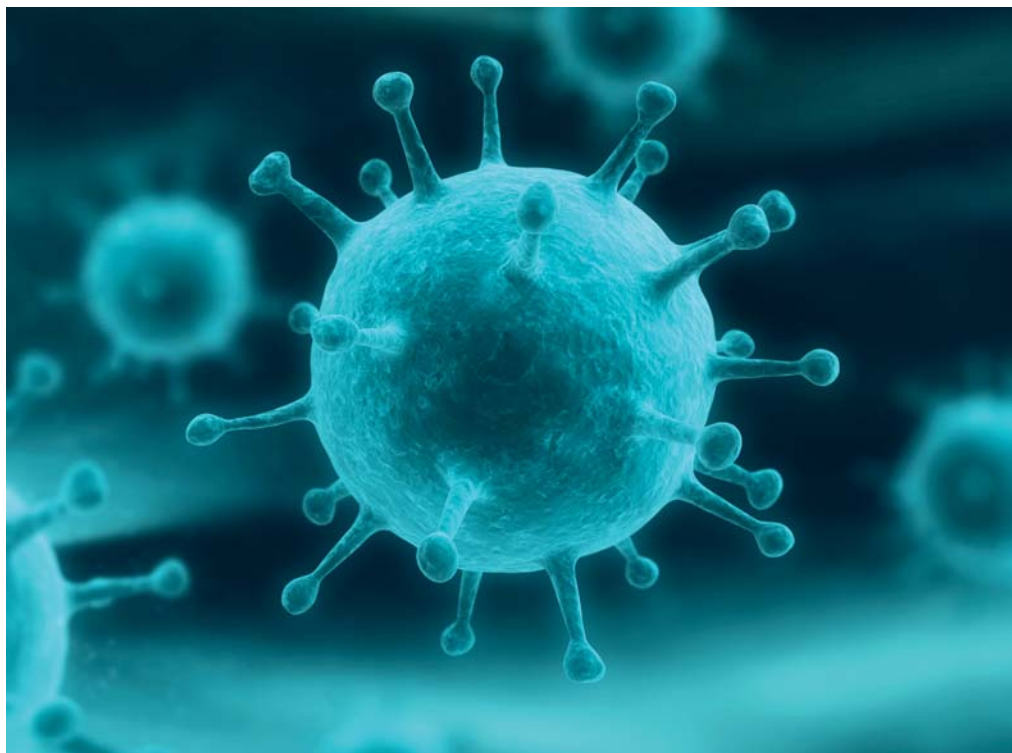
Zowel polio virussen als coxsackie- en influenzavirussen zijn RNA-virussen, een categorie die de meerderheid van alle bij plant, dier en mens voorkomende virussen omvat.<sup>2,13,14</sup> Kenmerkend voor deze virussen is dat de genetische informatie niet is vastgelegd in DNA, maar in RNA. Tot de omvangrijke RNA-categorie behoren onder meer ook de micro-organismen die tot gevreesde aandoeningen als sars (Severe Acute Respiratory Syndrome), Ebola-koorts en aids leiden.<sup>13</sup> Omdat RNA-virussen niet beschikken over een goed systeem om fouten bij de replicatie op te sporen en te corrigeren, is sprake van een grote genetische diversiteit. Een RNA-viruspopulatie bestaat niet uit een groep identieke virussen, maar uit een heterogene verzameling van met elkaar verwante mutanten, die wordt aangeduid als *quasispecies*.<sup>2,14</sup> De 'gemiddelde' dominante variant wordt daarbij als hét virus beschouwd.<sup>15</sup> Het constant fluctueren van de genetische samenstelling van zo'n populatie is een overlevingsmechanisme waardoor het virus zich snel aan gewijzigde omstandigheden kan aanpassen.<sup>2,4</sup> Dit verschijnsel wordt gezien als een aannemelijke verklaring voor het feit dat een goedaardig RNA-virus onder invloed van een antioxidantekort bij de gastheer pathogeen wordt. Door de oxidatieve stress krijgt een al in de quasispecies aanwezige pathogene virusvariant betere overlevingskansen. Deze variant ontwikkelt zich dan tot het dominante virus.<sup>4</sup> Behalve selectie van een reeds bestaande pathogene variant uit de quasispecies worden ook andere mogelijke verklarende mechanismen bestudeerd. De interesse van onderzoekers gaat onder meer uit naar directe oxidatieve beschadiging van het virusgenoom, waardoor daarin pathogene mutaties optreden.<sup>5,15</sup>

type van een micro-organisme ook tot andere ongewenste effecten leiden. Een voor de volksgezondheid heel belangrijk aspect is in hoeverre de voedingstoestand van de gastheer invloed heeft op het ontstaan van mutaties in een bij dieren circulerend virus, waardoor dit van mens op mens kan worden overgebracht.<sup>18,19</sup> Een ander belangrijk onderwerp van studie betreft het effect van de voeding van de gastheer op het ontstaan van resistentie tegen antivirale farmaca. Ook bij dat verschijnsel spelen virusmutaties een belangrijke rol.<sup>2</sup> In verschillende gebieden is al resistentie waargenomen tegen het anti-influenzamiddel oseltamivir (Tamiflu).<sup>20-22</sup>

### Voeding en infectieziektes

De bevinding dat een nutritioneel tekort bij de gastheer tot permanente pathogene veranderingen in een micro-organisme kan leiden, kan verregaande gevolgen hebben voor de mondiale bestrijding van infectieziektes. Relevant in dit verband is bijvoorbeeld dat diverse hedendaagse virusepidemieën, zoals sars en een aantal vormen van influenza, begonnen in gebieden met seleniumarme grond.<sup>13</sup> Dit wijst op de mogelijkheid dat programma's ter verbetering van de seleniumstatus van de bevolking op betrekkelijk eenvoudige wijze kunnen helpen de uitbraak van nieuwe virusziektes te voorkomen.

De interactie tussen de nutritionele status van de gastheer en de eigenschappen van binnengedrongen pathogenen is een nog grotendeels onontgonnen onderzoeksterrein. Er zijn nog slechts enkele micro-organismen/nutriëntcombinaties bestudeerd. Verder onderzoek moet uitwijzen wat het effect is van andere voedingstekorten en hoe andere micro-organismen op nutritionele deficiënties reageren.



Een goedaardig virus kan door vermenigvuldiging in een gastheer met nutriëntentekorten pathogeen worden. Vervolgens veroorzaakt dit pathogene virus ook bij een gastheer zonder tekorten ziekteverschijnselen.

Gezien de resultaten met coxsackie- en influenzavirussen lijkt het zinvol om het onderzoek uit te breiden tot andere RNA-virussen.<sup>14</sup> Bijvoorbeeld onderzoek naar een mogelijke relatie tussen de virulentie van het mazelenvirus en bepaalde micronutriëntdeficiënties.<sup>14</sup> Daarbij zou onder meer kunnen worden gekeken naar vitamine A, een voedingsstof waar kinderen in arme landen vaak tekort aan hebben. Vitamine A is een zeer veelzijdige nutriënt die onder meer een goede cellulaire en humorale immuniteit bevordert.<sup>23</sup> Zo kan vitamine A-suppletie helpen de antistofvorming na mazelenvaccinatie te verbeteren.<sup>8</sup> Ook is vastgesteld dat een goede vitamine A-status bij kinderen met mazelen tot een milder verloop van de ziekte en een belangrijke vermindering van de sterfte leidt.<sup>15,23</sup> Behalve virussen zouden ook bacteriën kunnen worden be-

studeerd. In dit verband wijst Louria op het belang van onderzoek naar een eventuele invloed van ondervoeding van de gastheer op het genoom van *mycobacterium tuberculosis* en de ernst van de door deze bacterie veroorzaakte infecties.<sup>18</sup> Wereldwijd krijgen jaarlijks vele miljoenen mensen tuberculose, van wie een belangrijk percentage overlijdt.<sup>24</sup> Het feit dat de nutriëntenstatus van een gastheer niet alleen zijn eigen conditie beïnvloedt maar ook de biologische en genetische eigenschappen van binnengedrongen micro-organismen kan veranderen, geeft een hele nieuwe dimensie aan het belang van voeding in de strijd tegen infectieziektes.

De literatuurreferenties vindt u hier: [www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online](http://www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online)