



Bachelorscriptie

De rol van infectie bij de ontwikkeling van leukemie

B.O. Lanting¹, F.G.M. Kroese²

¹*Student Biomedische Wetenschappen, Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen*

²*Afdeling Immunologie, Sectie Celbiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen*

Abstract

Wellicht spelen infecties een rol bij de ontwikkeling van leukemie. Intensieve zoektochten naar een oorzakelijk virus hebben tot nu toe echter niks opgeleverd. Toch zijn er aanwijzingen dat infecties een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van het immuunsysteem van het opgroeiende kind en daarmee een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van leukemie.

In de jaren tachtig ontwikkelden wetenschappers de hypothese dat er een verband is tussen de vermindering van het doormaken van infecties enerzijds en de stijging van auto-immuunziekten anderzijds. Deze hypothese, ook wel hygiëne hypothese genoemd, stelt dat een tekort aan blootstelling van infecties tijdens de vroege kinderjaren een grotere gevoeligheid geeft voor allergieën, auto-immuunziekten en een verhoogd risico op het ontwikkelen van leukemie op kinderleeftijd. Greaves onderbouwde deze hypothese met voornamelijk epidemiologische gegevens. Hij veronderstelt dat er twee afzonderlijke gebeurtenissen moeten plaats vinden voordat zich leukemie ontwikkelt. De eerste gebeurtenis zou plaats vinden in de uterus en bij de tweede gebeurtenis tijdens kinderjaren zou dan door verminderde blootstelling aan infecties de reactie van het immuunsysteem wanneer het een infectie ziet te heftig zijn waardoor er zich leukemie ontwikkelt.

De mixed people hypothese van Kinlen veronderstelt dat er een verhoogd risico op leukemie ontstaat als gevolg van een ongewone mix van populaties waarbij geïnfecteerde personen niet geïnfecteerde personen besmetten, waarbij in een uitzonderlijk geval deze besmette persoon leukemie ontwikkelt. Beide hypothesen berusten op de veronderstelling dat leukemie veroorzaakt kan worden door een heftige immunrespons op infecties bij personen waarbij het immuunsysteem van deze personen nog niet vaak is blootgesteld aan een dergelijke infectie.

Geloof ik deze hypothesen mag echter niet zomaar leiden tot het afschaffen van het vaccineren van kinderen. Door het inentingsprogramma worden jaarlijks vele honderden kinderen die anders aan infectieziekten zouden overlijden of voor de rest van hun leven invalide zouden zijn voorkomen. Wel kan men stellen dat als kinderen te geïsoleerd opgroeien en bijna niet worden blootgesteld aan infecties dit ook niet de ontwikkeling van het immuunsysteem ten goede komt en de kans op leukemie daarmee vergroot wordt. Men moet dus zoeken naar een goede balans tussen bescherming tegen echte levensbedreigende infectieziekten en een gezonde dosis mildere infecties die kunnen helpen bij de ontwikkeling van een gezond immuunapparaat.

Inhoudsopgave

INLEIDING	3
DE HYGIËNE HYPOTHESE	4
IMMUNOLOGIE EN DE HYGIËNE HYPOTHESE	5
WORMINFECTIES EN HYGIËNE HYPOTHESE.....	7
ALTERNATIEVE MECHANISMEN NAAST DE HYGIËNE HYPOTHESE.....	8
DE ROL VAN INFECTIES BIJ HET ONTSTAAN VAN LEUKEMIE	9
INFECTIE EN LEUKEMIE	9
MIXED PEOPLE HYPOTHESE	9
DELAYED INFECTION HYPOTHESE EN LEUKEMIE.....	10
CONCLUSIE.....	11
DANKBETUIGING	12
REFERENTIES.....	13

Inleiding

In een gezond beenmerg worden continu nieuwe bloedcellen aangemaakt. Dit proces wordt hematopoïese genoemd en zorgt ervoor dat er voortdurend voldoende van alle verschillende soorten bloedcellen aanwezig zijn. Hematopoïese verloopt via meerdere opeenvolgende stappen. Aan het begin van hematopoïese staan de hematopoïetische stamcellen. Deze cellen hebben onder andere de unieke capaciteit om te differentiëren in alle verschillende bloedcellen. Hiertoe delen de stamcellen asymmetrisch waarbij enerzijds een nieuwe stamcel gevormd wordt en anderzijds een iets meer gedifferentieerde dochtercel namelijk de hematopoïetische progenitor cel. Door deze asymmetrische celdeling blijft de populatie van stamcellen bestaan en worden tegelijk nieuwe al enigszins gedifferentieerde cellen gevormd. De dochtercellen delen op hun beurt via symmetrische celdeling waarbij dus twee identieke dochtercellen gevormd worden. Deze dochtercellen delen vervolgens ook weer via een symmetrische celdeling en doordat deze cyclus meerdere keren wordt herhaald worden grote aantallen nieuwe cellen gevormd. Een belangrijke eigenschap is dat de nieuwe gevormde dochtercellen zich steeds verder differentiëren richting een specifiek bloedceltype.

Deze differentiatie gebeurt in twee verschillende hoofdlijnen, namelijk een lymfatische lijn waarbij bepaalde witte bloedcellen als de T-cellen, B-cellen en NK-cellen worden gevormd en een myeloïde lijn waar vele andere soorten bloedcellen als granulocyten, monocytten en ook rode bloedcellen en bloedplaatjes worden gevormd.

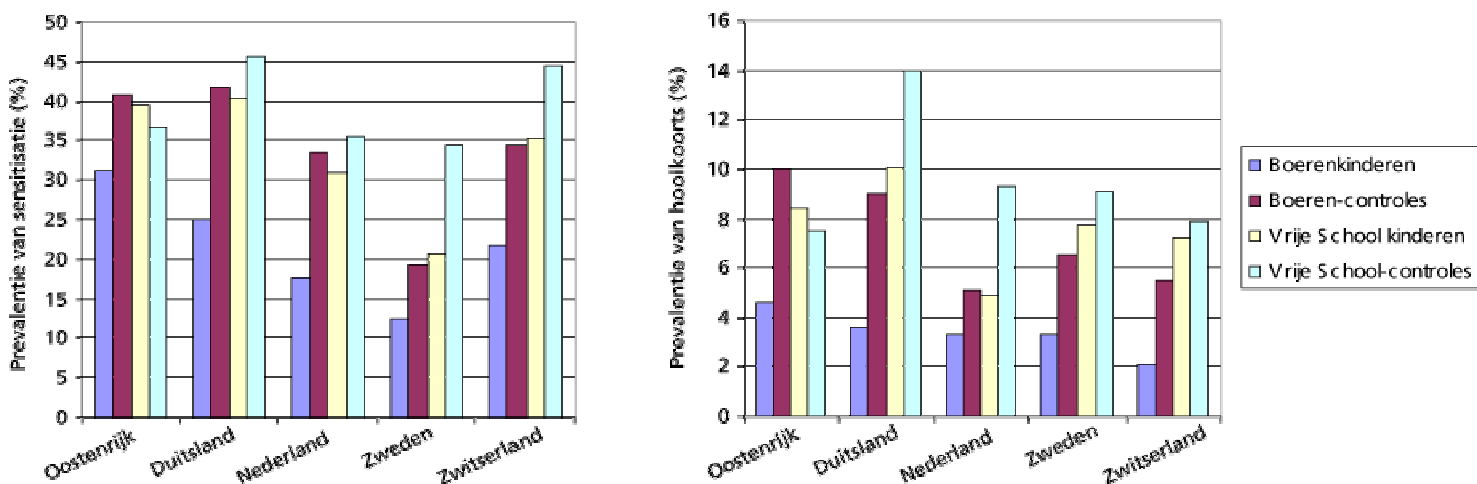
Normaal verloopt hematopoïese zonder problemen en zijn er altijd voldoende cellen van elk type aanwezig. Echter, als gevolg van bijvoorbeeld genetische mutaties of omgevingsfactoren kan de hematopoïese ernstig verstoord raken zoals het geval is bij leukemie, waarbij ongeremde celdeling plaats vindt en dus een vorm van kanker is. Er zijn verschillende vormen van leukemie. Afhankelijk van het beloop van de ziekte kan een onderscheid worden gemaakt tussen acuut of chronisch. Daarnaast berust de indeling van leukemieën op het type bloedcel; lymfatisch of myeloïde, dat op het moment van diagnose het normale beenmerg heeft overwoekerd. Dit onderscheid is van belang omdat de verschillende vormen van leukemie een verschillend klinisch beloop en een verschillende prognose hebben en vooral ook omdat de optimale behandeling van ieder van de diverse vormen van leukemie geheel verschillend is. Op basis van de morfologische eigenschappen aangevuld met immunologische typering van de membraaneigenschappen kunnen leukemieën worden onderverdeeld in acute leukemie met de subtypen lymfatisch (ALL) of myeloïd (AML) of chronische leukemie met de subtypen lymfatisch (CLL) of myeloïd (CML). Opvallend is dat juist kinderen vaak ALL krijgen. Dit is begrijpelijk voor wie naar de enorme lymfocytenproductie in de eerste levensjaren kijkt. Bij een baby van een maand oud circuleren er 6,7 miljard lymfocyten in een liter bloed. Bij een kind van een jaar oud zijn het er nog 5,6 miljard, bij 10 tot 16 jarigen 2,2 miljard en bij volwassenen 1,8 miljard. Ondanks dat een baby veel minder bloed heeft, is het aantal lymfocyten per ml bloed wel verhoogd. Op een productie van zoveel duizenden miljarden lymfocyten loopt het een enkele keer zo mis dat er leukemie ontstaat. Maar hoe komt het nou dat dit proces wel eens misloopt? Greaves speculeerde in het begin van de 20^e eeuw dat infectie de oorzaak was van leukemie of zelfs een reactie van het immuunsysteem op de infectie.¹ Hij veronderstelde dat een verlate blootstelling aan gewone infecties een verhoogd risico geeft op leukemie op kinderleeftijd. Volgens Greaves zijn er minimaal twee afzonderlijke genetische componenten die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van ALL. De eerste mutatie treedt spontaan op in het embryo in de baarmoeder tijdens de vermeerdering van de voorloper B-cellen zodat er een preleukemische kloon ontstaat die de kans op de ontwikkeling van leukemie verhoogd.² De tweede mutatie treedt op als gevolg van een heftige afweerreactie van het immuunsysteem op één of meer gewone microbiologische infecties waardoor de preleukemische kloon zich ontwikkelt tot leukemie. Deze abnormale afweerreactie zou het gevolg kunnen zijn van een verminderde blootstelling van kinderen aan ziektekiemen. Er zijn verschillende theorieën die deze verminderde blootstelling verklaren, namelijk de bovengenoemde hygiëne hypothese welke hier op neer komt dat door de toegenomen hygiëne en het hieruit voortvloeiende mindere contact met infecties het immuunsysteem niet goed genoeg

afgesteld wordt. Daarnaast is er de hypothese van Kinlen die veronderstelt dat leukemie op kinderleeftijd veroorzaakt wordt door een zeldzame reactie op normale, onbekende infectie en dat het risico dus toeneemt als populaties gemixt worden en besmette individuen in contact komen met onbesmette individuen. Nog een andere hypothese veronderstelt dat leukemie juist veroorzaakt wordt door infectie nog tijdens de embryonale ontwikkeling. Alle zojuist genoemde hypothesen berusten op de gedachte dat infectie een rol speelt bij de ontwikkeling van leukemie. Ik zal hier verder op ingaan en antwoord proberen te geven op de vraag of infectie inderdaad een rol speelt bij de ontwikkeling van leukemie en welke van de bovengenoemde hypothesen het meest wordt ondersteund door de beschikbare literatuur.

De hygiëne hypothese

De hygiëne hypothese werd gelanceerd in 1989, toen de epidemioloog Strachan een omgekeerd verband observeerde tussen het aantal kinderen in een gezin en de kans op hooikoorts.³ Dit suggereerde dat infecties opgelopen door broers en zussen een beschermende werking zou kunnen hebben tegen hooikoorts. De implicatie hiervan was dat eliminatie van deze infecties door de moderne hygiëne verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de verhoogde prevalentie van allergieën in ontwikkelde landen. Sindsdien hebben vele andere studies de relatie tussen het aantal kinderen in een gezin en de kans op allergische aandoeningen bevestigd. Daarnaast lieten een aantal studies ook zien dat het verblijf van kinderen op kinderdagverblijven, dat mogelijk ook iets zegt over de kans op aanraking met ziektekiemen, de kans op allergische aandoeningen verlaagt. Een studie waarin kinderen in voormalig West- en Oost-Berlijn met elkaar werden vergeleken droeg ook bij aan de hygiëne hypothese. In tegenstelling tot wat men verwachtte op basis van gegevens over luchtverontreiniging, bleken kinderen in Oost-Berlijn minder kans op allergische aandoeningen te hebben dan kinderen in West-Berlijn. De Westerse levensstijl met kleinere families en andere voedingsgewoonten werd toen als mogelijke verklaring genoemd voor dit verschil,⁴ hoewel met de huidige wetenschap de verminderde hygiëne ook een verklaring zou kunnen zijn. Ook wordt de hygiëne hypothese ondersteund door epidemiologische data. Gibson et al. laten zien dat verschillende immunologische- en auto-immuunziekten minder voorkomen in ontwikkelingslanden dan in Westerse geïndustrialiseerde landen. Daarnaast blijkt ook dat immigranten die naar de Westerse wereld komen uit ontwikkelingslanden meer immunologisch gerelateerde ziekten als astma ontwikkelen naarmate zij langer in de Westerse wereld verblijven.⁵ De PARSIFAL-studie had ten doel om te kijken welke factoren op de boerderij beschermend zouden kunnen werken tegen allergie en astma bij kinderen. In de eerdere epidemiologische studies leek vooral het contact met landbouwhuisdieren een beschermend effect te hebben. Daarom werden voor de PARSIFAL-studie kinderen van veehouderijbedrijven geselecteerd. Deze bedrijven verschilden sterk per land. Van kleine, gemengde bedrijven in de Zwitserse bergen tot intensieve veehouderijen in Brabant. Binnen de PARSIFAL-studie is niet alleen naar boerenkinderen, maar ook naar kinderen uit families met een antroposofische leefstijl gekeken. De antroposofische leer is gebaseerd op de ideeën van Rudolf Steiner en worden toegepast in het onderwijs namelijk Vrije Scholen, in de geneeskunde, in de kunst, de architectuur en de landbouw namelijk bio-dynamische landbouw. Antroposofische artsen zijn terughoudend met het voorschrijven van antibiotica en pijnstillers. Ouders zijn vaak terughoudend om hun kinderen te laten vaccineren. Uit een studie in Zweden bleek dat kinderen van Vrije Scholen, die vaak ouders met een antroposofische leefstijl hebben, minder kans op allergie hadden dan leeftijdsgenootjes van andere scholen. De PARSIFAL-studie had ten doel om te kijken welke factoren uit deze leefstijl bescherming tegen allergie bieden. In totaal deden ruim 15.000 kinderen mee aan het vragenlijstonderzoek waaronder ruim 3.000 Nederlandse kinderen. Daarnaast werd bij 4.000 kinderen bloed afgenomen om antistoffen, zoals IgE, tegen allergenen te bepalen die bij inademing in de longen terecht komen. Uit figuur 1 blijkt dat in alle landen van de PARSIFAL-studie, dus ook in Nederland, boerenkinderen ongeveer de helft minder kans op allergische aandoeningen te hebben

dan kinderen die op ook op het platteland wonen, maar niet op een boerderij. De concentraties van bacterie- en schimmelcomponenten waren driemaal hoger in huisstof van boerderijen dan in het verzamelde huisstof bij andere kinderen. In de stallen waren de concentraties zelfs eenentwintigmaal hoger. Het beschermende effect van het wonen op een boerderij kon echter maar voor een klein deel verklaard worden door microbiële componenten in het huisstof. Andere factoren die een rol bleken te spelen waren het drinken van ongepasteuriseerde melk en het werken van de moeder tijdens de zwangerschap op de boerderij.⁶ Een andere mogelijke verklaring is het zogenaamde healty-farmer-effect. Dit houdt in dat boerenkinderen wellicht minder kans op allergie hebben doordat hun voorouders het boerenbedrijf opgaven als ze allergische klachten hadden, waardoor alleen boeren overbleven die geen aanleg hadden voor allergische klachten. Binnen het PARSIFAL-onderzoek gaven echter maar heel weinig ouders van plattelandskinderen aan dat (voor)ouders het bedrijf vanwege allergische klachten hadden opgegeven. Misschien kan toekomstig DNA-onderzoek van de verzamelde bloedmonsters meer inzicht geven in hoeverre dit selectie-effect een rol speelt. De studie laat zien dat kinderen van Vrije Scholen gemiddeld 25% minder kans op allergische aandoeningen hadden dan kinderen van andere scholen in de omgeving. Uit figuur 1 blijkt tevens dat in tegenstelling tot de resultaten onder de boerenkinderen, de verschillen met controlekinderen echter niet zo consistent over de vijf verschillende landen. De Vrije School-kinderen hadden over het algemeen op jonge leeftijd minder vaak antibiotica of pijnstillers gehad, wat samenhang met een lagere kans op allergie en astma. Bovendien leek het achterwege laten van de BMR-vaccinatie de kans op hooikoorts wat te verlagen.⁷ Toch konden deze factoren niet helemaal verklaren waardoor Vrije School-kinderen een lagere kans op allergische aandoeningen hebben. Mogelijk spelen andere voedingsgewoonten ook een rol. Tussen allergieën en leukemie lijkt op het eerst gezicht geen verband te bestaan, echter Net als bij allergieën is bij leukemie ook een vermindert risico gevonden bij een groter gezin en wanneer kinderen vroeg in aanraking komen met kinderdagverblijven.^{8,9} De immunologische basis van de relatie tussen leukemie en hygiëne wordt nu besproken.

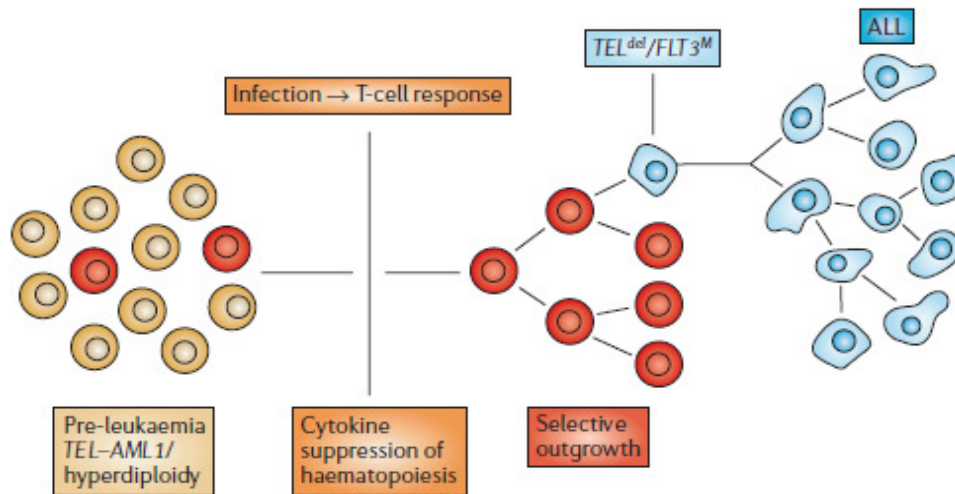


Figuur 1. De incidentie van hooikoorts en sensibilisatie onder boerenkinderen, kinderen van Vrije Scholen en controle kinderen. Bron: PARSIFAL-studie

Immunologie en de hygiëne hypothese

Omdat voor zowel bij allergieën als leukemie de hygiëne hypothese de grondslag zou kunnen zijn, is men op zoek gegaan naar een immunologische basis die deze twee ziektebeelden met elkaar verbindt. Bij elkaar genomen blijkt uit een meerderheid van studies dat er een negatieve correlatie is tussen allergie en het risico op leukemie.^{10,11} Deze conclusie is niet wat met zou verwachten op basis van het feit dat zowel bij leukemie als bij allergie volgens de hygiëne hypothese het uitblijven van vroege blootstelling aan infectie wordt geassocieerd met een verhoogde kans op het krijgen van

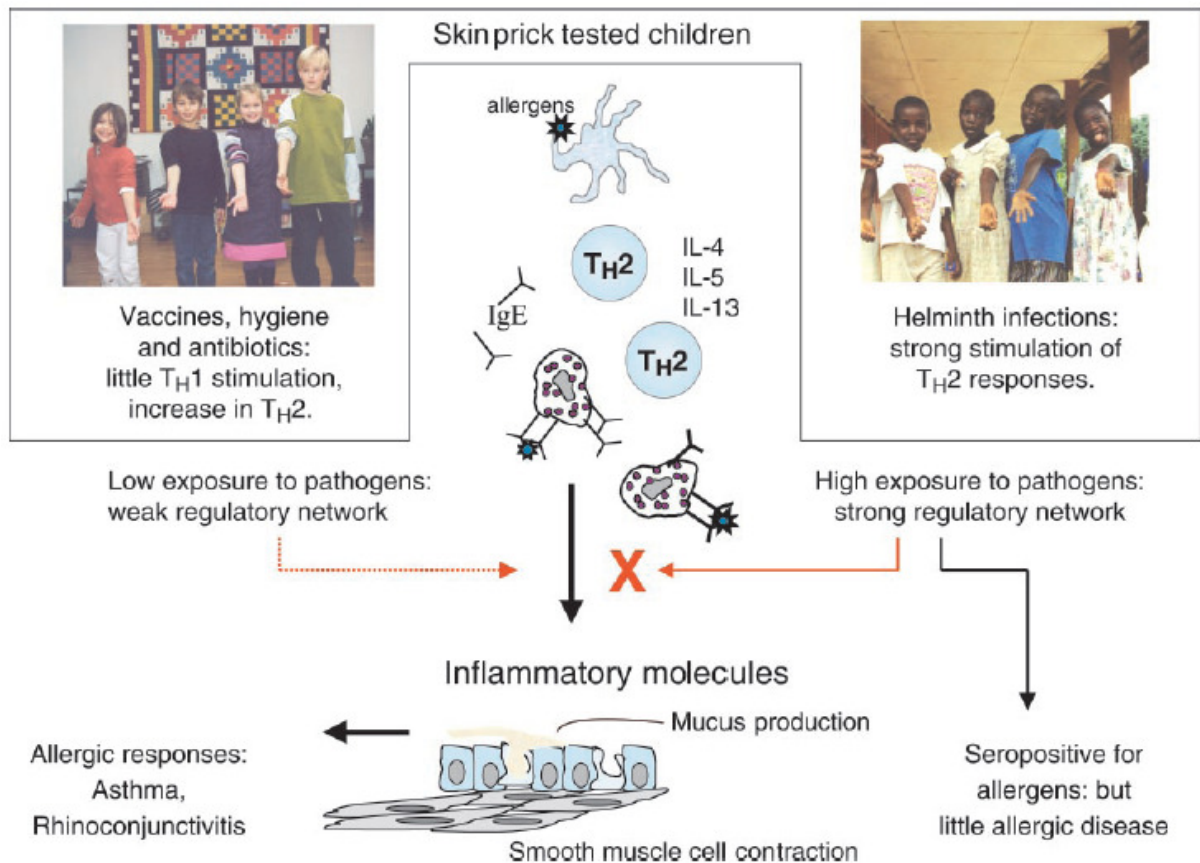
respectievelijk een allergische aandoening of leukemie. Een positieve correlatie tussen leukemie en allergie lag dus meer voor de hand. Deze negatieve uitkomst suggereert dat de relatie tussen leukemie en allergieën niet een direct verband is maar eerder een samenhangende biologische basis heeft. De eerste hypothese die deze samenhangende biologische basis beschrijft is de zogenaamde 'missing immune deviation' hypothese.¹² Deze hypothese gaat er vanuit dat kinderen geboren worden met voornamelijk een T helper 2 (Th2) georiënteerd immuunsysteem. Normaal vindt er een shift plaats naar T helper 1 (Th1) naarmate de kinderen ouder worden. Men veronderstelt dat de basis voor deze shift veroorzaakt wordt door blootstelling aan micro-organismen waardoor de cellen van het immuunsysteem, zoals dendritische cellen, IL-12 en andere cytokinen gaan produceren die belangrijk zijn voor de ontwikkeling van de Th1 respons. De 'missing immune deviation' hypothese gaat er vanuit dat door het ontbreken van micro-organismen de shift naar een Th1 respons niet goed of onvoldoende plaats vindt waardoor het immuunsysteem voornamelijk Th2 georiënteerd blijft. Wanneer dit inderdaad zo zou zijn, zou met het toenemen van de hygiëne en dus de afname van blootstelling aan micro-organismen het immuunsysteem meer Th2 georiënteerd zijn en zouden dus Th1 gerelateerde ziekten als auto-immuunziekten minder moeten voorkomen. Het blijkt namelijk dat de meeste orgaan specifieke auto-immuunziekten zich ontwikkelen als gevolg van de ontwikkeling van zelf reactieve CD4+ T-cellen van de Th1 subtype.¹³ Echter, het tegenovergestelde blijkt waar te zijn, nu gebleken is dat met meer hygiëne in de Westerse wereld de incidentie van niet alleen Th2 gerelateerde ziekten als astma en eczeem toenemen, maar ook Th1 gerelateerde ziekten als diabetes type 1. Door deze constatering verschoof de 'missing immune deviation' hypothese naar de 'reduced immune suppression' hypothese nadat de rol van regulatoire T-cellen bij auto-immuniteit bekend werd.¹⁴ Regulatoire T-cellen, oftewel Tregs, zijn in staat een overactief immuunsysteem te voorkomen door zowel de aangeboren als de adaptieve immuunrespons te onderdrukken. Zodoende spelen Tregs een belangrijke rol in het in stand houden van de immuun tolerantie tegen zelfantigenen (autoantigenen) en in de controle van antimicrobiële, antitumor en antiafstoting reacties. In de 'reduced immune suppression' hypothese leidt de verminderde blootstelling aan infectie tot verminderde activatie van Tregs wat weer kan leiden in een overactieve Th1 en Th2 respons wat weer zou verklaren waarom in de ontwikkelde landen er zowel een stijging is te zien in auto-immuunziekten als allergieën.¹⁴ Maar waar past leukemie nou in dit plaatje? In de 'missing immune deviation' hypothese resulteert de verminderde productie van IL-12 in een verminderde Th1 respons. De Th1 respons is geassocieerd met cel-gemedieerde immuniteit en antitumor activiteit. IL-12 activeert ook NK-cellen die tevens betrokken zijn in antitumor activiteit. Een verminderde productie van IL-12 zou dus een verminderde capaciteit betekenen tegen het opruimen van tumorcellen en een verhoogde kans op ontwikkeling van leukemie. In de 'reduced immune suppression' hypothese resulteert de verminderde functie van Tregs in een verhoogde Th1 en Th2 afweerreactie. Dit zou kunnen leiden tot een verhoogde tolerantie tegen delende preleukemische cellen wat de kans op een tweede chromosomale afwijking verhoogd en daarmee de kans op de ontwikkeling van leukemie.¹⁵ Zie ook figuur 2. Verondersteld wordt, dat een gedereguleerde T-cel respons tegen infectie resulteert in een proinflammatoire reactie waardoor de hematopoiese onderdrukt wordt en daarnaast wellicht apoptose wordt geïnduceerd. Hierdoor zou de preleukemische kloon overleving en proliferatie voordeel kunnen hebben.¹



Figuur 2. Dit figuur laat een model zien over hoe infectie gemedieerde immunologische/inflammatoire responsen een milieu kunnen creëren voor preleukemische klonen. Bron: Greaves, Nature Reviews Cancer, 2006

Worminfecties en hygiëne hypothese

Voordat de moderne hygiëne zijn intrede deed, waren de meeste mensen grote delen van hun leven geïnfecteerd met wormen, zodat deze parasieten door de evolutionaire geschiedenis heen gediend hebben als compagnons van het immuunsysteem. Noemenswaardig is dat de meeste wormen slechts geringe pathologische verschijnselen geven hoewel enkele van deze parasieten na jaren van infectie ernstige chronische ziekten kunnen doen ontwikkelen. In het overgrote deel echter, gaat infectie gepaard zonder symptomen ondanks dat grote immunologische veranderingen optreden welke resulteren in het minderen van antigeenspecifieke T-cel activatie. Dit kan verklaard worden doordat recentelijk in diermodellen is gedemonstreerd dat parasieten regulatoire T-cellen kunnen stimuleren. Dit zou dan resulteren in een verminderde afweer tegen de parasieten maar resulteert ook in een veel minder heftige immunreactie in de geïnfecteerde host.¹⁶ De laatste jaren is er steeds meer bewijs gekomen dat worminfecties beschermend kunnen werken tegen zowel allergieën als auto-immuunziekten.¹⁷ De immunologische mechanismen hierachter zijn voor een belangrijk deel in kaart gebracht door Van den Biggelaar et al. door onderzoek te doen bij Gabonese schoolkinderen. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat bij schoolkinderen welke geïnfecteerd waren met wormen significant minder allergie voorkwam, waarschijnlijk door de verhoogde afgifte van IL-10 door regulatoire T-cellen wat duidt op een Th2 gemedieerde reactie omdat IL-10 de Th1 respons onderdrukt, zie ook figuur 3. Wat tevens opvallend was, is dat wanneer de geïnfecteerde kinderen behandeld werden met antiworm geneesmiddelen, de incidentie van allergieën ook weer toenam.¹⁸ Natuurlijk is niet het zo dat al de verschillende soorten wormen bescherming bieden en er zijn ook onderzoeken die geen significant verband hebben gevonden tussen worminfecties en allergieën. Dit is te verklaren doordat het afhangt van de omstandigheden waaronder een bepaalde wormsoort de immuniteit beïnvloedt en door de genetische eigenschappen van de host die van persoon tot persoon variëren. Worminfecties blijken ook een negatieve correlatie te hebben met de incidentie van auto-immuunziekten als MS.¹⁹ Dit omdat in afwezigheid van worminfecties er minder Treg activiteit is en dus ook minder afgifte van IL-10, wat de Th1 gemedieerde immuun respons bevordert en dus ook de kans op de ontwikkeling van een auto-immuunziekte verhoogd. Doordat auto-immuunziekten een veel lagere prevalentie hebben bij mensen dan allergieën, zijn de meeste epidemiologische studies die het effect bestuderen van infectie kleine cohorten en is het dus moeilijk om significante resultaten te behalen.



Figuur 3. Schematische weergave Th2 respons. Bron: Maria Yazdanbakhsh et al. Science, 2002.

Naast de verhoogde afgifte van IL-10 door regulatoire T-cellen, wat leidt tot minder heftig reagerend immuunsysteem, zouden er ook andere mechanismen aan de basis kunnen liggen voor wat betreft de afname van allergieën in met wormen geïnfecteerde personen. Een van deze alternatieve verklaringen zou kunnen zijn dat als gevolg van infectie met wormen, het immuunsysteem gewoonweg de aandacht moet verdelen wat zou resulteren in het verminderen van allergische reacties.²⁰ Desalniettemin is er voldoende bewijs om aannemelijk te maken dat ook regulatoire T-cellen tenminste op een manier een rol spelen in de overgang van heftige allergische respons naar een toleranter wormgeïnfecteerd milieu.

Alternatieve Mechanismen naast de Hygiëne hypothese

Naast de hygiëne hypothese die de verklaring zou kunnen zijn van de toegenomen incidentie van leukemie zijn er nog alternatieve verklaringen die ook een verband zouden kunnen hebben met deze toegenomen incidentie, bijvoorbeeld de rol van voeding, obesitas en energie gebruik. De totale energie inname in de ontwikkelde wereld is enorm toegenomen sinds WO2 net als de BMI van kinderen van verschillende etnische achtergronden. Obesitas wordt geassocieerd met de ontwikkeling van insuline resistentie, wat niet alleen gevolgen zou kunnen hebben voor de toenemende incidentie van Diabetes Type 2 maar ook voor de autoimmuun-gemedieerde vorm van diabetes: Diabetes Type 1. Hoewel obesitas gekenmerkt wordt als een staat van lage chronische inflammatie, zijn veel factoren in het obese milieu van zichzelf proinflammatoir.²¹ De opstapeling van vetten in adipocyten verhoogt de stress in het Endoplasmatisch Reticulum wat leidt tot de productie van chemoattractanten door adipocyten, die er weer voor zorgen dat monocytten naar het adipose weefsel migreren en zich differentiëren tot proinflammatoire macrofagen; daar adipocyten ook instaat zijn tot de productie van chemokines, cytokines en adipokines. Al deze proinflammatoire ontwikkelingen komt een goede werking van het immuunsysteem niet ten goede wat de kans op de ontwikkeling van een preleukemische

cel tot leukemie vergroot. Zie hiervoor ook figuur 2 waarin de relatie tussen ontsteking en het ontstaan van ALL grafisch wordt weergegeven.

Naast de verhoogde voedsel inname is er ook sprake van steeds meer psychologische stress. Studies lieten zien dat acute mentale stress niet alleen een verhoging van de bloeddruk en hartslag veroorzaakt, maar ook een verhoging liet zien van proinflammatoire cytokinen als IL-6. Tevens is stress gerelateerd aan zowel de ontwikkeling van astma als een verhoogde allergische reactie. Ook deze proinflammatoire omstandigheden verhogen de kans op de ontwikkeling van leukemie. Daarnaast zou het gebrek aan vitamine D ook een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van leukemie. Sinds de evolutie van de mens van de zonnige tropen van Afrika naar o.a. het noorden van Europa is de waarde van het aantal IU's (International Units) van vitamine D gedaald van 5.000 naar 200-500 wat resulteert in een hoge prevalentie van vitamine D tekort. De verlaagde blootstelling aan UVB is consistent met de noord-zuid gradiënt met ziekten als MS en diabetes type 1.²² In de laatste vijftien jaar zijn er meerdere studies geweest die hebben laten zien dat vitamine D ook een cruciale rol speelt in de immunologische gezondheidstoestand, door onder meer betrokken te zijn bij de generatie van IL-10 uitscheidende regulatoire T-cellen.²³ Ondermeer door de rol van vitamine D bij regulatoire T-cellen ligt een verband als eerder besproken met leukemie voor de hand.

De rol van infecties bij het ontstaan van leukemie

Infectie en leukemie

Er zijn verschillende typen ziekteverwekkers die in verband worden gebracht met het ontstaan van bepaalde soorten kanker. Enkele voorbeelden hiervan zijn het Humaan papillomavirus wat de veroorzaker is van cervixcarcinoom en peniscarcinoom, Schistosomiasis wat de veroorzaker is van het blaascarcinoom, het Epstein-Barrvirus wat het Burkitt-lymfoom kan veroorzaken, de bacterie helicobacter pylori wat maagkanker kan veroorzaken en het Merkelcelpylomavirus dat aangetoond werd in Merkelcelcarcinoom. Vroeg in de vorige eeuw werd ook gedacht dat de oorzaak van leukemie vooral moest worden gezocht in de gevolgen van infectie. Deze visie was voornamelijk beaseerd op de waarneming dat veel patiënten een infectieus verleden hadden of tijdens diagnose een infectie, vaak respiratoir, bij zich droegen.²⁴ Ondanks deze constatering is men later toch weer afgestapt van het idee dat leukemie een infectieuze oorzaak kent nadat bleek dat de ziekte op zichzelf helemaal niet besmettelijk was.²⁵ Op deze gewijzigde kijk is men later weer terug gekomen na de ontdekking dat het retrovirus Human T-cell Imphotropic virus 1 (HTLV1) een oorzaak was voor de ontwikkeling van T-cell leukemie.²⁶ Intensieve zoektochten naar een bepaald virus als oorzakelijke factor heeft met alle beschikbare PCR-methoden tot nu toe bij acute lymfatische leukemie op kinderleeftijd niets opgeleverd.

Mixed People hypothesis

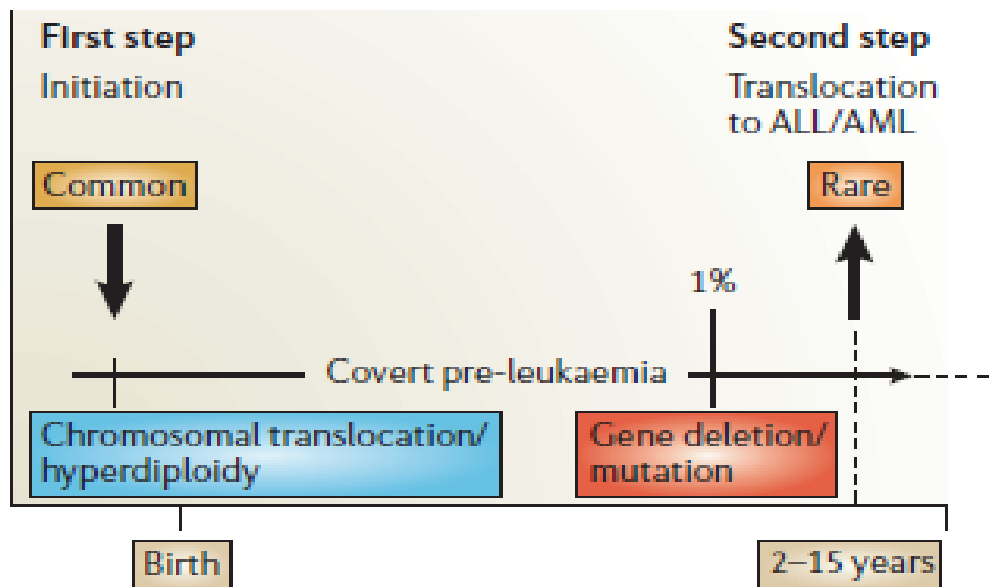
De mixed people hypothese vindt zijn oorsprong in de observering van Kinlen, dat de verhoogde incidentie van leukemie nabij nucleaire gebieden in Sellafield en Dounreay niet verklaard kon worden door meer straling, maar door ongewone verschuivingen van menselijke populaties.²⁷ Door de mix van populaties zou door het verhoogde niveau van contacten tussen niet geïnfecteerde en geïnfecteerde individuen de kans op het ontwikkelen van leukemie toenemen. Vanuit dit idee is een serie studies ondernomen die uiteindelijk alle bekende voorbeelden van 'platteland-stad mixen' in Groot-Britannië hebben onderzocht. Ondermeer nieuwe 'plattelands steden', de vlucht van kinderen uit de stad naar het platteland tijdens oorlogen en gebieden naast grote bouwplaatsen op het platteland zijn bestudeerd. Uit al deze studies bleek dat populatie mixen op ongewone manier hadden plaats gevonden en daardoor niet geïnfecteerde en geïnfecteerde personen bij elkaar gebracht hadden wat de basis zou zijn voor de transmissie van allerlei soorten micro-organismen. Een niet heel vaak voorkomend resultaat van deze transmissie was leukemie. Deze veronderstelling bood een solide basis om te kunnen suggereren dat groepen patiënten met leukemie een ongewoon gevolg zouden zijn van een gewone, niet pathologische infectie welke zou ontstaan in individuen

die hier niet immuun voor waren als gevolg van besmetting door andere besmette individuen oftewel populatie mixen.

Daar Kinlen zijn onderzoeken al betrekkelijk oud zijn, rijst de vraag of deze hypothese heden ten dage ook nog op gaat. Dit lijkt het geval omdat betrekkelijk recent er ook studies zijn geweest, van Kroatië, Frankrijk en Groot-Brittannië waaruit tevens blijkt dat er een significante verhoging is van de incidentie van leukemie naarmate het voorkomen van populatie mixen stijgt.²⁸ Toch zijn er ook enkele studies die geen verband hebben gevonden tussen populatie mix en de prevalentie van leukemie.²⁹ Ondanks enkele van deze negatieve resultaten lijkt het er in zijn totaliteit toch sterk op dat 'population mixing' wel degelijk een significante oorzaak is in de ontwikkeling van leukemie.

Delayed Infection hypothese en leukemie

Greaves veronderstelde dat er minimaal twee afzonderlijke genetische events nodig zijn voor het ontstaan van leukemie¹. De eerste mutatie treedt spontaan op in utero tijdens de vermeerdering van stamcellen zodat er een preleukemische kloon ontstaat. Deze mutatie zou niet afhankelijk van exogene factoren zijn maar van endogene factoren als de ontwikkeling van stress tijdens de foetale lymfopoïese. De mutatie op zichzelf zou evolutionair gezien getolereerd kunnen worden omdat het zelden zou leiden tot een letale situatie, ware het niet dat als gevolg van externe factoren op een later tijdstip zoals bv infecties, deze mutatie zich alsnog zou ontwikkelen tot wel een letale situatie. Dat deze infectie zou zorgen voor de tweede mutatie zou komen doordat het immuunsysteem verminderd werkt als gevolg van mindere blootstelling aan infecties, zoals weergegeven in figuur 4. Normaliter worden bij een goedwerkend immuunsysteem de gemuteerde cellen, die potentieel schadelijk zijn en zich kunnen ontwikkelen tot ongeremd delende cellen, onschadelijk gemaakt. Deze hypothese staat los van Strachan's hygiëne hypothese maar heeft duidelijke overeenkomsten. Steeds vaker wordt geopperd dat een uitgestelde abnormale reactie op gewone infecties een rol speelt in de conversie van preleukemische cellen naar leukemie. Dit zou dan net zo gebeuren als net is beschreven.



Figuur 4. De verschillende events die nodig zijn voor de ontwikkeling van leukemie. Bron: M. Greaves, Nature Reviews Cancer, 2006.

De 'delayed infection' hypothese bleek niet gemakkelijk epidemiologisch te onderbouwen. Intensieve zoektochten naar een bepaald virus als oorzakelijke factor heeft met alle beschikbare PCR-methoden niets opgeleverd. Wat overblijft is een hypothese die veronderstelt dat niet één bepaald virus de oorzakelijke factor is, maar meerdere verschillende vaak voorkomende infecties zowel bacterieel als viraal van aard. Gedacht werd, dat sociale interacties in kinderjaren op speelterreinen beschermend werkten en dit

bleek het geval.³⁰ Greaves liet zien dat naarmate een kind meer sociale contacten had in zijn kinderjaren, dit minder kans gaf op de ontwikkeling van leukemie. Diverse studies die hierop volgden lieten dezelfde gedachtegang zien. Binnen Groot-Brittannië komt ongeveer tienmaal meer leukemie bij kinderen voor dan in Afrikaanse en Aziatische landen.³¹ Naarmate de kinderen meer opgroeiden in een hogere sociaal economische klasse, dus de ouders van het kind een goede opleiding en baan hadden en de kinderen geïsoleerder opgroeiden in vergelijking met andere kinderen uit grote gezinnen en lagere sociaal economische milieus, bleek de incidentie van leukemie toe te nemen. Verblijf op een kinderdagverblijf en grote gezinnen wordt gezien als een indirecte maat voor vroege blootstelling aan infecties. Geconcludeerd kan dus worden, dat vroege blootstelling aan infecties beschermend werkt tegen leukemie.

Conclusie

Zowel genetische aanleg als omgevingsfactoren lijken een rol te spelen in de ontwikkeling van leukemie. Het is mogelijk dat zowel pre- als postnatale blootstelling aan omgevingsfactoren een cruciale rol spelen. Het is zeer waarschijnlijk dat voor de ontwikkeling van leukemie minstens twee verschillende events een rol spelen. De eerste stap richting de ontwikkeling van leukemie kan zowel genetisch als omgeving afhankelijk zijn. Bij genetische aanleg moet gedacht worden aan genetische afwijkingen als het syndroom van Down maar ook chromosomale translocaties en hyperdiploidie, terwijl bij omgevingsfactoren gedacht moet worden aan bijvoorbeeld infecties die de moeder tijdens haar zwangerschap doormaakt als gevolg waarvan een preleukemische kloon gevormd wordt. De tweede definitieve stap richting de ontwikkeling van leukemie vindt plaats tijdens de kinderjaren en de oorzaak hiervan steunt op meerdere hypothesen. De hygiëne hypothese, waar ook de 'delayed infection' hypothese van Greaves min of meer onder valt, veronderstelt dat als gevolg van een verminderde blootstelling aan infecties het immuunsysteem als het dan een keer met een infectie in aanraking komt zo heftig reageert dat de preleukemische kloon de kans krijgt zich verder te ontwikkelen tot leukemie. De 'mixed people' hypothese van Kinlen veronderstelt dat het tweede event plaats vindt als gevolg van een ongewone mix van populaties waarbij besmette personen niet geïnfecteerde personen besmetten waarbij in een uitzonderlijk geval deze besmette persoon leukemie ontwikkelt. Beide hypothesen berusten op de veronderstelling dat leukemie veroorzaakt kan worden door een heftige immunrespons op infecties. Intensieve zoektochten naar een bepaald virus als oorzakelijke factor hebben niets opgeleverd zodat een virus als directe oorzaak tot nog toe onwaarschijnlijk lijkt. Veel van de huidige beschikbare resultaten wijzen in de richting van Greaves 'delayed infection' hypothese die veronderstelt dat kinderen die pas laat worden blootgesteld aan gewone infecties een minder goed ontwikkeld immuunsysteem hebben waardoor het immuunsysteem heftiger reageert op gewone infecties en daardoor een groter risico hebben op een tweede mutatie die aanleiding geeft tot de ontwikkeling van leukemie. Het immuunsysteem van de mens begint zich al in de utero te ontwikkelen en te rijpen. Het tijdens de eerste levensjaren verblijven op een kinderdagverblijf en de daarmee gepaard gaande verhoogde blootstelling aan infecties vermindert de incidentie van leukemie. Verblijf op een kinderdagverblijf kan dus worden gezien als een indirecte maat voor vroege blootstelling aan infecties. De grootste vermindering in het risico op de ontwikkeling van leukemie werd gezien onder kinderen in de eerste drie maanden een kinderdagverblijf bezochten.

Er zijn dus aanwijzingen dat met name de eerste maanden na de geboorte een belangrijke periode zijn voor de verdere uitrijping van het immuunsysteem en dat blootstelling aan pathogenen in deze periode een belangrijke rol kunnen spelen. Echter, er kunnen ook andere stressoren zijn na de geboorte die invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem. Albers promoveerde onlangs op het proefschrift 'The challenges of child care for very young infants'.³² Hierin onderzocht zij de stress die jonge baby's ervaren als zij naar het kinderdagverblijf worden gebracht. Uit analyse van het speeksel van vierenzestig babys van drie maanden oud bleek dat babys die naar het kinderdagverblijf gingen, meer van het stresshormoon cortisol aanmaken dan baby's die thuis verzorgd worden. Is er een relatie tussen de verhoogde

cortisolspiegels bij baby's en de ontwikkeling van het immuunapparaat en de daarbij gepaard gaande bescherming voor leukemie?

Aan de ene kant willen ouders hun kinderen beschermen tegen ernstige infecties door middel van vaccinaties en antibiotica, maar aan de andere kant zijn er dus ook sterke aanwijzingen dat deze infecties vroeg in het leven een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van het immuunapparaat. Dus dan maar niet vaccineren en geen antibiotica? Naar mijns inziens is dit ook geen goede optie omdat dankzij vaccinaties en antibiotica de kindersterfte aanzienlijk is afgenomen. Wel kan men stellen dat als kinderen te geïsoleerd opgroeien en bijna niet worden blootgesteld aan infecties dit ook niet de ontwikkeling van het immuunsysteem ten goede komt en de kans op leukemie daarmee vergroot wordt. Men moet dus zoeken naar een goede balans tussen de bescherming tegen echte levensbedreigende infectieziekten en een gezonde dosis mildere infecties die kunnen helpen bij de ontwikkeling van een gezond immuunapparaat.

Bart Lanting, student Biomedische Wetenschappen aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Dankbetuiging

Graag wil ik Frans Kroese bedanken voor zijn begeleiding, sturing en afbakening van het onderwerp en tevens zijn kritische blik waarmee de onvolledigheden die in deze scriptie geslopen waren nu verholpen zijn. Daarnaast ben ik Ria Blaauwbroek erg dankbaar voor de tijd die zij gestoken heeft in het bijstaan van mij tijdens mijn zoektocht naar voldoende en bruikbare literatuur en het geheel tot een logisch verhaal te maken. Natuurlijk ben ik al mijn familie, vrienden en kennissen dankbaar voor de hulp op welke wijze dan ook die ik heb mogen ontvangen tijdens het schrijven van mijn scriptie. Last but not least wil ik mijn vriendin Lara bedanken omdat ze er altijd voor me is, bedankt.

Referenties

1. Graves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(3): 193-203
2. Mori H et al. Chromosome translocation and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2002; 94: 8242-8247
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene and householdsize. *BMJ.* 1989; 299(6710): 1259-60
4. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 358-64
5. Gibson PG, Henry RL, Shah S, Powell H, Wang H. Migration to a western country increases asthma symptoms but not eosinophilic airway inflammation. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 36(3): 209-15
6. Ege M, Bielik C, Frei R, van Strien R, Riedler J, Üblagger E, et al. Prenatal farm exposure activates innate immunity and protects from atopic sensitization in school-age children.
7. Floistrup H, Swartz J, Bergstrom A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M, et al. Allergic disease and sensitizations in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 59-66
8. Dockerty JD, Draper G, Vincent T, Rowan SD, Bunch KJ. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol.* 2001; 30: 1428-1437
9. Ma X, Buffler PA, Selvin S, Matthay KK, Wiencke JK, Wiemels JL, Reynolds P. Day care attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer.* 2002; 86: 1419-1424
10. Nishi M, Miyake H. A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol Community Health.* 1989; 43: 352-355
11. Schuz J, Kaletsch U, Meinert P, Kaatsch J, Michaelis J. Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system. *Br J Cancer.* 1999; 80: 585-590
12. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression or both? *Immunology.* 2004; 112: 352-363
13. Carlton B, Lafferty KJ. The Th1/Th2 balance in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology.* 1995; 7: 793-798
14. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression or both? *Immunology.* 2004; 112: 352-363
15. Chang JS, Wiemels JL, Buffler PA. Allergies and childhood leukaemia. *Blood cells, molecules and diseases.* 2009; 42: 99-104
16. Taylor M, Le Goff L, Harris A, Malone E, Allen JE, Maizels RM. Removal of regulatory T cell activity reverses hyporesponsiveness and leads to filarial parasite clearance in vivo. *J Immunol.* 2005; 174: 4924-4933
17. Nyan OA, Walraven GEL, Banya WAS, Milligan P, Van der Sande M, Ceesay SM, Del Prete G, McAdam KPWJ. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 111: 995-1000
18. Van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, et al. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect. Dis.* 2004; 189: 892-900
19. Flemming JO, Cood TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology.* 2006; 67: 2085-2235
20. Maizels RM. Infections and allergy – helminths, hygiene and host immune regulation. *Current Opinion in Immunology.* 2005; 17: 656-661

21. Honeyman MC, Harrison LC. Alternative and additional mechanisms to the hygiene hypothesis. *The hygiene hypothesis and Darwinian Medicine*. Published 2010
22. Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000; 48: 271-272
23. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, de Waal-Malefyt R, Coffman RL, Hawrylowicz CM, O'Garra A. In vitro generation of interleukine 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2 inducing cytokines. *J Exp Med*. 2002; 195: 603-616
24. Poyton FJ, Thursfield H, Patterson D. The severe blood diseases of childhood: a series of observations from the Hospital of Sick Children, Great Ormond Street. *Br J Child Dis*. 1922; XIX: 128-144
25. Ward G. The infective theory of acute leukaemia. *Br J of Child Dis*. 1917; 14: 10-20
26. Essex RC, Gross ME. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus. *The family of human T-lymphotropic Retroviruses: Their role in Malignancies and Association with AIDS*. Cold Spring Harbour Laboratory Press, New York, 1984
27. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *The Lancet*. 1988; 1323-1327
28. Stiller CA, Boyle PJ. Effect of population mixing and socioeconomic status in England and Wales, 1979-85, on lymphoblastic leukaemia in children. *BMJ*. 1996; 313: 1297-1300
29. Parslow RC, Law GR, Feltbower R, Kinsey SE, McKinney PA. Population mixing, childhood leukaemia, CNS tumours and other childhood cancers in Yorkshire. *European Journal of Cancer*. 2002; 38: 2033-2040
30. Greaves M. The Delayed Infection (aka hygiene) hypothesis for childhood leukaemia. *The hygiene hypothesis and Darwinian Medicine*. Published 2010
31. Greaves MF, Colman SM, Beard ME, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, et al. Geographical distribution of lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukaemia*. 1993; 7(1): 27-34
32. Albers E et al. The challenges of child care for very young infants. 2010;