



Universiteit
Leiden

PROF.DR. MARIA YAZDANBAKHSH

Van parasitisme tot mutualisme



LEIDEN ASIA YEAR

VAN PARASITISME TOT MUTUALISME

Diesoratie uitgesproken door

PROF.DR. MARIA YAZDANBAKHSH

*Hoogleraar Cellulaire Immunologie van Parasitaire Infecties,
Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)*

tijdens de 442^{ste} dies natalis
op woensdag 8 februari 2017 in de Pieterskerk

Waarom sta ik als parasitoloog, hier op de verjaardag van onze universiteit die aan Azië is gewijd? Waarom is Azië, en in het bijzonder Indonesië, voor mij, voor ons allen belangrijk? Deze vragen behandel ik door de metafoor te gebruiken: *van parasitisme naar mutualisme*.

Bij parasitisme en mutualisme draait het om verschillende soorten afhankelijkheid. De definitie van parasiet is: 'een organisme dat gedijt ten koste van een ander organisme, de gastheer'. Parasieten leven in of op mensen en zijn voor hun voedsel van ons afhankelijk om te kunnen groeien en zich te kunnen reproduceren. Parasieten bij de mens variëren in complexiteit, vorm en grootte, van een microscopische 1 µm (bloedstadium- malariaparasieten) tot wel 30 meter (de lintworm).

We krijgen parasieten via vliegen- of muggenbeten, door besmet water, door het voedsel dat we eten of door een verontreinigde bodem. Aangezien parasieten geen roofdieren zijn, zijn ze er niet echt op uit om ons te doden en de meeste parasitaire infecties gaan niet gepaard met klinische verschijnselen. Toch kunnen sommige parasieten ernstige, soms dodelijke ziekten veroorzaken. De malariaparasiet bijvoorbeeld is een belangrijke veroorzaker van sterfte bij kinderen onder de vijf, en trypanosomen veroorzaken slaapziekte. Zelfs die parasieten die geen dodelijke ziekten veroorzaken, kunnen, als ze in grote aantallen aanwezig zijn in een menselijke gastheer, leiden tot morbiditeiten zoals anemie, groeivertraging, misvorming of blindheid.

Parasitaire infecties komen op veel plaatsen in de wereld in grote aantallen voor, met name in de tropen. Drie van de vier landen met de meeste inwoners ter wereld liggen in Azië. China heeft de grootste bevolking, daarna komt India, op de derde plaats komen de VS, die geen deel uitmaken van Azië. Het vierde meest bevolkte land ter wereld is Indonesië. Met zijn grote inwoneraantallen is Azië niet alleen interessant in termen van economisch potentieel, maar ook in termen van parasitaire infecties: het grootste aantal met parasieten geïnfekteerde mensen woont in Azië; het zijn er meer dan 600 miljoen.^{1,2}

Hoewel we onderzoek gedaan hebben naar parasitaire infecties in Siberië en in India, beide Aziatische landen, zou ik het vandaag willen hebben over onze relatie met Indonesië, dat me zeer na aan het hart ligt. Niet omdat ik Indonesische genen heb (hoewel mijn genen wel 100% Aziatisch zijn), maar omdat ik nu al meer dan 25 jaar samenwerk met Indonesische wetenschappers en omdat we, als gelijkwaardige partners en met wederzijds respect, veelbelovende ontdekkingen hebben gedaan (terug te vinden in de proefschriften van vijf Indonesische promovendi welke reeds gepromoveerd zijn en in the proefschriften van vier promovendi die hun promotie nog moeten volbrengen). Onze studies in Sumatra, Sulawesi en Flores hebben, door middel van gevoelige detectiemethoden die ontwikkeld zijn op het LUMC, aangetoond dat in sommige afgelegen gebieden meer dan 90% van de gemeenschap geïnfecteerd is met parasieten. Malariaparasieten en wormen komen het meeste voor.

Het is duidelijk dat we, om de gezondheidssituatie in Azië te verbeteren, de dodelijke ziekte malaria moeten verdrijven en de zware worminfecties moeten bestrijden. We beschikken over medicijnen die zeer effectief zijn tegen malaria of parasitaire wormen; de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde 2015 ging naar onderzoekers die medicijnen tegen parasieten hadden ontwikkeld. William C. Campbell en Satoshi Ōmura kregen de prijs voor de ontdekking van ivermectine, dat effectief is tegen wormen, met name die wormen die blindheid veroorzaken. En Youyou Tu kreeg de prijs voor de ontdekking van artemisininine, een stof waarmee men het leven van vele malarialijders heeft kunnen redden.³ Maar: deze medicijnen zijn dan wel werkzaam voor de genezing, ze werken niet preventief. Een kind dat vandaag het medicijn inneemt en daarmee de parasiet uitschakelt, kan de volgende dag een nieuwe infectie oplopen door de beet van een geïnfecteerde mug of door besmet voedsel of een besmette bodem. Zolang mensen dus steeds opnieuw geïnfecteerd kunnen raken, zullen wereldwijde inspanningen om een parasiet te verdrijven die alleen neerkomen op behandeling met medicijnen, niet effectief zijn.⁴⁻⁷ Effectieve bestrijding is alleen mogelijk in combinatie met preventie en een van de meest effectieve manieren daarvoor is een doeltreffend vaccin te ontwikkelen en dit te combineren met gezondheidseducatie. Bij het LUMC hebben we 20 jaar geleden de eerste genetisch gemanipuleerde malaria-

parasieten ontwikkeld.⁸ Deze parasieten zijn zo verzwakt dat ze geen ziekte kunnen veroorzaken, maar ze wekken wel een sterke immuunrespons op en kunnen dus werken als een vaccin.⁹ Ons Nederlandse vaccin zal, in een race tegen de klok, nog dit jaar de klinische testfase in gaan. Daarnaast maken wij ook deel uit van de internationale teams die bezig zijn vaccins te ontwikkelen tegen schistosomiasis en mijnworminfecties, de twee belangrijkste parasitaire wormen.

Onderzoekers in Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, de VS, Australië en Nederland hebben innovatieve strategieën ontwikkeld om te besparen op tijd en kosten bij het ontwikkelen van nieuwe vaccins. We ontwikkelden het concept van gecontroleerde infecties bij mensen. Met zorgvuldig toezicht op de veiligheid (het is een vereiste dat er afdoende behandelingen voor de infecties beschikbaar zijn) worden gezonde vrijwilligers geïnfecteerd met verschillende pathogenen, waaronder malaria en parasitaire wormen.¹⁰ Dit maakt het mogelijk om kandidaat-vaccins snel te testen en alleen de meest veelbelovende te onderwerpen aan grootschalige klinische *trials*, onder andere in Azië.

Echter: door de samenwerking met onze Indonesische collega's is het duidelijk geworden dat er ook nog een ander verhaal te vertellen is over parasitaire infecties. Misschien zouden we parasieten ook eens in een gunstiger licht moeten bekijken. Steeds meer wetenschappelijk onderzoek wijst ons op positieve effecten die sommige parasieten op hun menselijke gastheren lijken te hebben. In gebieden waar parasitaire wormen veel voorkomen, zijn er weinig aanwijzingen voor allergische aandoeningen, ook al is er een grote mate van blootstelling aan allergenen zoals huisstofmijt, pollen of pinda's. Terwijl in Nederland 1 op de 4 kinderen last heeft van allergie¹¹, is dat op het platteland van Indonesië, op het eiland Flores in het dorp Nangapanda maar ongeveer 1 op 10.¹² Kunnen wormen ook gunstige effecten hebben? Om een antwoord op deze vraag te vinden heeft men laten zien dat muizen die waren geïnfecteerd met wormen minder allergieën ontwikkelden dan niet-geïnfecteerde muizen.^{13,14} Hoe werkt dit? Hoe kan een parasiet allergie-gerelateerde aandoeningen onderdrukken?

Dat doet de parasiet door het immuunsysteem te manipuleren. U moet zich realiseren dat we hier te maken hebben met speciale organismen. Ze zijn niet zoals eenvoudige pokkenvirussen die hun gastheer doden, integendeel: parasieten zijn uiterst geraffineerde organismen met een groot genoom, dat voorzien is van een groot vermogen om zichzelf en de gastheer te laten overleven. De parasitaire worm heeft de vaardigheid om ons immuunsysteem zo te veranderen dat het systeem de worm niet kan aanvallen, waardoor de parasiet in staat is jarenlang te overleven – je zou kunnen zeggen dat we zodoende het ongewenste organisme tolereren.¹⁵ Personen die zijn geïnfecteerd met wormen en ook worden blootgesteld aan allergenen, zoals pollen of huisstofmijt, hebben geen agressieve immuunreactie tegen het allergen. In tegenstelling tot mensen die sterk op allergenen reageren en daardoor allergieën ontwikkelen worden allergenen door de met wormen geïnfecteerde personen getolereerd.^{16,17} Daarom is de kans kleiner dat mensen met parasieten een allergische aandoening krijgen. Zeer recentelijk hebben wetenschappers van Stanford University aangetoond dat het door parasieten gemanipuleerde immuunsysteem belangrijk is voor het glucosemetabolisme en ons vermogen om onze bloedglucosespiegel onder controle te houden.¹⁸ Als we ons glucoseniveau niet onder controle kunnen houden, waardoor het stijgt, worden we ziek en ontwikkelen we diabetes. Diabetes type 2 is de vorm van diabetes waarbij ons lichaam resistent is voor de werking van insuline, een belangrijk hormoon dat de glucoseniveaus controleert. Experimenten met diermodellen hebben laten zien dat muizen die geïnfecteerd zijn met parasitaire wormen niet zo snel diabetes type 2 of insulineresistentie ontwikkelen.¹⁹ Samen met Indonesische collega's hebben we gekeken of dit ook bij mensen het geval is. Onderzoek op het eiland Flores heeft aangetoond dat de bevolking daar een veel gezonder glucosemetabolisme heeft vergeleken met mensen die geboren zijn op Flores, maar die nu in de hoofdstad Jakarta wonen. Dat lijkt iets te maken te hebben met de wormeninfecties die op Flores voor komen. Het onderzoeksteam heeft namelijk vastgesteld dat, op Flores, mensen met parasitaire wormen minder insulineresistentie hadden dan niet geïnfecteerde mensen en dat naarmate het aantal parasitaire wormen hoger was, de insulinegevoeligheid verder verbeterde.²⁰ Een recentelijke klinische trial heeft laten zien dat behandeling van parasitaire wormen leidt tot een verhoging van insuline resistentie.²¹

Hier wordt het echt interessant: als we nu geen levende wormen gebruiken met alle daaraan verbonden nadelige gevolgen, maar alleen bepaalde moleculen van wormen in diermodellen injecteren, dan blijkt dat de geïnjecteerde dieren minder kans hebben om diabetes type 2 te ontwikkelen.^{19,22} Er zijn op dit moment al een heel aantal moleculen afkomstig van parasitaire wormen gevonden die in staat zijn om aandoeningen zoals allergieën, diabetes en andere ontstekingsgerelateerde ziekten te onderdrukken.²³

Deze studies wijzen uit dat het hoog tijd wordt dat we de oude manier van denken over parasitisme achter ons laten, en parasitisme deels gaan beschouwen als mutualisme. De term 'mutualisme' verwijst naar een relatie waar twee organismen van elkaar profiteren; gezamenlijk zijn ze beter af dan ieder afzonderlijk. Parasieten eten ons voedsel en ook manipuleren ze ons immuunsysteem om hun voortbestaan in ons lichaam mogelijk te maken. Maar er is ook een bepaalde mate van mutualisme omdat we ook kunnen profiteren van parasieten, omdat het veranderde immuunsysteem ervoor zorgt dat we minder ziekten ontwikkelen die veel voorkomen in gebieden waar parasieten zijn uitgeroeid.

Van parasitisme naar mutualisme; betekent dit dat we geïnfecteerde mensen niet behandelen, of dat we patiënten met allergieën en diabetes gaan infecteren met wormen? Ik geloof niet dat we dat moeten willen, zelfs al smeken patiënten soms om een behandeling met wormen omdat ze gehoord hebben over de mogelijke gunstige effecten. Nee, maar wél kunnen we met onze eerste klas geavanceerde technologische platforms en wetenschappelijke instrumenten analyseren hoe deze parasieten hun effecten teweegbrengen, het arsenaal aan betrokken moleculen identificeren en deze zodanig manipuleren dat we heel specifiek op het immuunsysteem kunnen richten om ons zo minder vatbaar te maken voor ziekteprocessen; voor allergieën, voor diabetes en misschien voor andere ontstekingsgerelateerde ziekten.

Het vormgeven van de relatie tussen Nederland en Indonesië biedt geheel nieuwe inzichten en mogelijkheden, voor beide landen. Laten we hier ons licht schijnen op de relatie tussen Nederland en Indonesië in de context van '*van parasitisme*

naar mutualisme'. Tot 1870 kon deze relatie worden beschouwd als iets wat veel weg had van parasitisme: de Nederlanders hebben van Indonesië geprofiteerd. Later kwam er geleidelijk verandering in de afhankelijkheidsrelatie en begonnen de Nederlanders te investeren in onderwijs en welvaart. Met de introductie van moderne ontwikkelingshulp begon een periode waarin Indonesië beschouwd kon worden als afhankelijk van Nederland. Nu bevinden we ons op een punt waarop Indonesië, een land met lage- en middeninkomens, een nieuwe relatie met Nederland begint aan te gaan – het wordt beschouwd als partnerland waarmee Nederland een overgangsrelatie heeft. Dit houdt in dat het programma voor ontwikkelingssamenwerking geleidelijk uitgefaseerd wordt en vervangen zal worden door een sterkere focus op economische samenwerking: *from aid to trade*.²⁴ Van de historische, eenzijdige afhankelijkheid, naar mutualisme waar de wederzijdse afhankelijkheid gebaseerd zal zijn op een volwassen gelijkwaardig partnerschap waar beide landen van profiteren.

Binnen deze context kunnen we nieuwe kansen creëren om samen te werken op het gebied van hoger onderwijs, onderzoek en innovatie; kansen, die aan de basis liggen van een succesvolle langetermijnsamenwerking op handelsgebied, met de nadruk op 'lange termijn'

Indonesië is met zijn meer dan 10.000 eilanden verspreid over twee miljoen vierkante kilometer een van de meest diverse landen ter wereld. Hoewel het in economisch opzicht een van de meest veelbelovende landen is, zijn er grote, vaak onzichtbare, grote regionale verschillen en veel eilanden met een grote ontwikkelingsbehoefte. De verspreidingspatronen van ziekten zijn extreem gepolariseerd: een groot gedeelte van de bevolking op het platteland lijdt aan parasitaire en andere infectieziekten, terwijl mensen in grote stadscentra te maken hebben met diabetes, en cardiovasculaire en allergische ziekten. In de jaren dertig van de vorige eeuw woonde slechts 5% van de Indonesische bevolking in steden. Dat was 14,8% in 1960 en in 2015 was het 54%.^{25,26} De toenemende urbanisatie van Indonesië gaat gepaard met een snelle verandering van levensstijl en omgevingsfactoren. Er is een sterk verband tussen deze veranderingen en de veranderingen in het verspreidingspatroon van ziekten. Veel van de ziekten in de stedelijke gebieden kunnen

ook worden toegeschreven aan veranderingen in het metabolisme en de immunologische processen in het menselijk lichaam. In sommige landelijke gebieden van Indonesië zijn de levensomstandigheden vergelijkbaar met de situatie in Europa of de VS van meer dan 100 jaar geleden, terwijl voor de rijken in de stedelijke centra geldt dat de levensomstandigheden gelijk zijn aan de huidige Europese of Amerikaanse grootstedelijke centra, of deze zelfs overtreffen. Dit biedt ons de gelegenheid te begrijpen hoe de veranderingen in de omgevingsfactoren van de afgelopen honderd jaar ons metabolisme en immuunsysteem hebben beïnvloed, en daarmee ook het ziekteverspreidingspatroon. Het begrijpen van dit proces is noodzakelijk om ziekten te kunnen voorkomen. Door haar snelle ontwikkeling kan Indonesië worden beschouwd als een spannende, dynamische omgeving waar Indonesische en Nederlandse organisaties kunnen samenwerken. Gezamenlijk kunnen we infectieziekten onder controle krijgen door medicijnen of vaccins te ontwikkelen en tegelijkertijd kunnen we de processen ontleden die leiden tot de opkomende nieuwe ziekten als gevolg van de veranderende leef- en omgevingspatronen. Met de bijdrage van onze universiteiten, onze eersteklas technologische platforms en ons goed getrainde personeel kunnen we de toekomstige gezondheidssituatie in onze landen verbeteren. Europa zal worden geconfronteerd met een epidemie van welvaartsziekten, en dat geldt ook voor Indonesië als we geen manieren ontdekken om deze succesvol te bestrijden. Onnodig te zeggen dat zo'n programma alleen succesvol kan zijn als we werken met een interdisciplinair team, waarbij niet alleen onze medische faculteit maar ook, onder andere, onze faculteiten in de natuurwetenschappen, de sociale wetenschappen, de humaniora en het recht samenwerken om de brede kennisbasis te creëren die hiervoor nodig is.

Waarom zouden Nederland en Indonesië moeten samenwerken? Hoewel de geschiedenis van de betrekkingen tussen beide landen soms bitter was, is het noodzakelijk om ook de positieve kanten te onderkennen. Er is een grondig begrip van elkaars culturen, gewoonten en wetenschappelijke interesses. Vertrouwdheid is een essentieel element in de betrekkingen, die voor beide landen een groot voordeel biedt. Ons nog altijd sterke hoger onderwijsstelsel en onze zeer innovatieve technologiesector is voor Indonesië van groot belang. Aan de andere

kant heeft Indonesië, met zijn diversiteit in cultuur en religie, een traditie van tolerantie. Een biologische parallel is, zoals ik u zojuist vertelde, dat ook het immuunsysteem van de Indonesiërs tolerant is en daarom minder ontvankelijk voor het ontwikkelen van allerlei welvaartsziekten (vooral op het platteland). Van hen kunnen we leren hoe we dit kunnen bereiken.

Het aantal vrouwelijke leidinggevenden aan Indonesische universiteiten is groter dan het aantal mannen dat leiding geeft. In ontwikkelingslanden is dat vaak een teken dat er in deze sector lagere salarissen verdiend worden. Het bedrijfsleven is daarom in dit geval een betere indicator. Een onderzoek van Grant Thornton²⁷ toont aan dat in Indonesië een hoger percentage vrouwelijke ondernemers werkzaam is dan in Nederland. Misschien is het geen toeval dat de Minangkabau, de grootste matrilineaire samenleving ter wereld, in Indonesië leeft.

Door de gemeenschappelijke geschiedenis van Nederland en Indonesië heeft Nederland nog steeds een bevoorrechte positie in Indonesië. Maar het verschil met andere landen wordt kleiner. Landen als de VS en het Verenigd Koninkrijk investeren in Indonesië in hoger onderwijs en innovatie. Wat is de reden dat, terwijl de VS²⁸ en het Verenigd Koninkrijk²⁹ hun investeringen in Indonesië vergroten Nederland zich terugtrekt*? De SPIN-programma's van de KNAW, de speciale subsidieregelingen voor onderzoek en innovatie die speciaal gereserveerd waren voor partnerschappen met Indonesië, waar veel van mijn buitenlandse collega's zo jaloers op waren... Waarom bestaan die programma's niet meer? Jarenlang hebben we hier bij het LUMC Indonesische wetenschappers en medische staf opgeleid. Ze keren terug naar Indonesië, waar ze worden ondersteund en startkapitaal krijgen, maar wel nog steeds hun internationale contacten nodig hebben om te floreren. Om die reden raken we ze kwijt aan onze concurrenten die wel de langetermijnvisie hebben om te investeren in de toekomst van hun relaties met Indonesië, een land dat zijn focus uitbreidt op het gebied van hoger onderwijs en onderzoek.³⁰ Laten wij, met een gevoel van urgentie, in Nederland onze bilaterale samenwerkingsprogramma's tussen Indonesië en Nederland versterken, en een langetermijnvisie ontwikkelen die verder gaat dan het huidige doel 'from aid to trade' om werkelijk samen te groeien, ook op het gebied van hoger onderwijs, onderzoek en innovatie.

In tijden van toenemend nationalisme kan internationalisering onder druk komen te staan. Internationale studenten voegen aan het onderzoekslandschap een rijkdom en diversiteit toe die in een klein land als Nederland op een andere manier niet gerealiseerd zou worden. Laten we voor ogen houden dat internationale studenten uit Azië de vriendschap tussen onze landen in de toekomst zullen blijven bevorderen. Internationalisering moet worden gekoesterd door universitaire centra. Deze centra kunnen in onze samenleving een rol spelen om het werken met landen met andere culturen dan de onze te kunnen voortzetten. Men verwacht dat nationalistische politieke gebeurtenissen zoals de Brexit en de overwinning van Trump een afname van de inschrijving van internationale studenten tot gevolg zal hebben in het Verenigd Koninkrijk en de VS, landen die traditioneel voorop lopen bij internationale uitwisseling van studenten. Dit kan kansen creëren voor andere landen, en dus ook voor Nederland.

De Universiteit Leiden heeft internationalisering hoog in het vaandel. Bij het LUMC, waar de zorg voor patiënten dicteert dat de Nederlandse taal dominant is in het medisch onderwijs, hebben we veel moeite gedaan om binnen het curriculum Engelstalige modules te ontwikkelen om zo een internationale klas te creëren en internationale studenten de kans te geven om aan onze universiteit te studeren. Een van de voorbeelden is het halve minor/elective-programma. Terwijl onze studenten zijn verwelkomd door onze collega's in Indonesië nemen andersom ieder jaar meer Indonesische studenten deel aan de halve minoren op het LUMC om het beste onderwijs te krijgen van toponderzoekers en topclinici. Dat is voor studenten een geweldige ervaring waar ze zeer enthousiast over zijn. Een citaat:

“Beste Prof Maria

Vito & ik zijn goed aangekomen in Jakarta. Dank u voor de mogelijkheid om mee te doen aan het Heart and Blood vessels-programma, een van de 15 halve minoren.. In de tien weken van de minor zijn mijn ogen geopend voor tal van nieuwe dingen op het gebied van de cardiologie en de vaatgeneeskunde ... Deze minor heeft me laten inzien dat de wereld van de geneeskunde constant aan verandering onderhevig is, dat het onderzoek zich altijd blijft ontwikkelen, en dat wat we op dit moment denken te

weten misschien toch niet de waarheid zal blijken te zijn. Zoals ik iemand heb horen zeggen: de helft van wat we geleerd hebben klopt niet, en de andere helft klopt wel; het probleem is dat we niet weten welke helft klopt en welke niet.

Mijn omgang met studiegenoten en de dokters van het LUMC hebben ook mijn ogen geopend voor hoe het medisch onderwijs in Nederland werkt. Het stimuleert studenten zelf na te denken en kritisch te zijn en men probeert ze in een zo vroeg mogelijk stadium van de studie in aanraking te brengen met onderzoek en wetenschappelijke studies.

Wetenschappelijk onderzoek wordt in Indonesië nog steeds onderschat en is weinig ontwikkeld, ondanks het enorme potentieel dat het als tropisch land met zo'n grote bevolking voor het onderzoek heeft. Ik wil daar in de toekomst graag verandering in brengen, en de ervaring die ik in deze minor heb opgedaan heeft daar zeker een belangrijk fundament voor gelegd."

Het LUMC, net als de Leidse universiteit met haar historische en huidige sterke banden met Indonesië, steunt de uitwisseling van studenten, promovendi en wetenschappelijke en klinische staf. Dit toont de waardering voor de mogelijkheden die voor beide landen in het verschiets liggen op het gebied van hoger onderwijs en onderzoek. Ik hoop dat dit als voorbeeld kan dienen voor een model van mutualisme waarbij beide landen samenwerken, en waarbij wederzijdse betrokkenheid en profijt centraal staan. Ik hoop dat dit mechanismen op gang brengt die zullen leiden tot de bestendiging van de hoogwaardige kwaliteit die essentieel is om de problemen van onze samenlevingen op te kunnen lossen.

Referenties

- ¹ Hotez PJ, Bottazzi ME, Strych U, Chang LY, Lim YA, Goodenow MM, AbuBakar S. Neglected tropical diseases among the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN): overview and update. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9:e0003575.
- ² Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors.* 2014; 7: 37.
- ³ https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/press.html
- ⁴ Davey C, Aiken AM, Hayes RJ, Hargreaves JR. Re-analysis of health and educational impacts of a school-based deworming programme in western Kenya: a statistical replication of a cluster quasi-randomized stepped-wedge trial. *Int J Epidemiol.* 2015; 44: 1581-92.
- ⁵ Hemingway J, Shretta R, Wells TNC, Bell D, Djimdé AA, Gao NA. Qi Tools and Strategies for Malaria Control and Elimination: What Do We Need to Achieve a Grand Convergence in Malaria? *PLoS Biol.* 2016; 14: e1002380.
- ⁶ Loukas A, Hotez PJ, Diemert D, Yazdanbakhsh M, McCarthy JS, Correia-Oliveira R, Croese J, Bethony JM. Hookworm infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16088.
- ⁷ Supali T, Djuardi Y, Bradley M, Noordin R, Rückert P, Fischer PU. Impact of six rounds of mass drug administration on Brugian filariasis and soil-transmitted helminth infections in eastern Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: e2586.
- ⁸ Dijk MR van, Waters AP, Janse CJ. Stable transfection of malaria parasite blood stages. *Science* 1995; 268, 1358-1362.
- ⁹ Dijk MR van, Douradinha B, Franke-Fayard B, Heussler V, Van Dooren MW, Van Schaijk B, Van Gemert GJ, Sauerwein RW, Mota MM, Waters AP, Janse CJ. Genetically attenuated, P36p-deficient malarial sporozoites induce protective immunity and apoptosis of infected liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015; 102: 12194-9.
- ¹⁰ Darton TC, Blohmke CJ, Moorthy VS, Altmann DM, Hayden FG, Clutterbuck EA, Levine MM, Hill AV, Pollard AJ. Design, recruitment, and microbiological considerations in human challenge studies. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 840-51.

- ¹¹ Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G, Björkstén B, Van Hage M, Priftanji A, Cooper P, Rijkjävär MA, Von Mutius E, Tsanakas J, Forastiere F, Doekes G, Garrido JB, Suarez-Varela MM, Bråbäck L, Strachan DP. ISAAC Phase Two Study Group. International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy*. 2010 Jun 1; 65(6): 766-75.
- ¹² Hamid F, Wiria AE, Wammes LJ, Kaisar MM, Djuardi Y, Versteeg SA, Wahyuni S, Van Ree R, Sartono E, Supali T, Yazdanbakhsh M. Risk Factors Associated with the Development of Atopic Sensitization in Indonesia. *PLoS One*. 2013; 8: e67064.
- ¹³ Wilson MS, Taylor M, Balic A, Finney CAM, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 2005; 202: 1199-1212.
- ¹⁴ Smits HH, Hammad H, Van Nimwegen M, Soullie T, Willart MA, Lievers E, Kadouch J, Kool, M, Kos-Van Oosterhoud J, Deelder AM, Lambrecht BN, Yazdanbakhsh M. Protective effect of *Schistosoma mansoni* infection on allergic airway inflammation depends on intensity and chronicity of infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 932-40.
- ¹⁵ Maizels RM, McSorley HJ. Regulation of the host immune system by helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 666-675.
- ¹⁶ Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002; 296: 490-4.
- ¹⁷ Biggelaar AJH van den, Van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kreamsner PG, Yazdanbakhsh M. Reduced atopy in *Schistosoma haematobium* infected children: a role for parasite induced interleukin-10. *Lancet*. 2000; 356:1 723-27. Commentry in: *Lancet*. 2000; 356: 1699-701.
- ¹⁸ Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, Odegaard JI, Jouihan H, Morel CR, Heredia JE, Mukundan L, Wu D, Locksley RM, Chawla A. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 22617-22.
- ¹⁹ Guigas B, Molofsky AB. A worm of one's own: how helminths modulate host adipose tissue function and metabolism. *Trends Parasitol*. 2015; 31: 435-41.
- ²⁰ Wiria AE, Hamid F, Wammes LJ, Prasetyani MA, Dekkers OM, May L, Kaisar MM, Verweij JJ, Guigas B, Partono F, Sartono E, Supali T, Yazdanbakhsh M,

Smit JW. Infection with Soil-Transmitted Helminths Is Associated with Increased Insulin Sensitivity. *PLoS One*. 2015;10: e0127746.

- ²¹ Unpublished data by Tahapary from UI and LUMC, and De Ruiter from LUMC.
- ²² Hams E, Bermingham R, Wurlod FA, Hogan AE, O'Shea D, Preston RJ, Rodewald HR, McKenzie AN, Fallon PG. The helminth T2 RNase ? 1 promotes metabolic homeostasis in an IL-33- and group 2 innate lymphoid cell-dependent mechanism. *FASEB J*. 2016; 30: 824-35.
- ²³ McSorley HJ, Hewitson JP, Maizels RM. Immunomodulation by helminth parasites: defining mechanisms and mediators. *Int J Parasitol*. 2013; 43: 301-10.
- ²⁴ Kingdom of the Netherlands- Multi-Annual Strategic Plan Indonesia 2014-2017.
- ²⁵ Luiten van Zanden J, Marks D. *An Economic History of Indonesia 1800-2010*. London: Routledge, 2012 Pp. xviii + 263. ISBN 9780415674126.
- ²⁶ <http://data.worldbank.org/indicator/SP.URB.TOTL.IN.ZS>.
- ²⁷ Grant Thornton International Business Report 2015- Women in business: the path to leadership. www.grantthornton.global/insights/articles/women-in-business-2015/.
- ²⁸ <https://results.usaid.gov/indonesia/education-and-social-services/higher-education#fy2015>.
- ²⁹ https://www.britishcouncil.id/sites/default/files/newtonfund_booklet_indonesia.pdf.
- ³⁰ <http://sites.nationalacademies.org/pga/dsc/indonesiansciencefund/index.htm>.

- * In de periode 1994-2004 bedroeg de subsidie van OCW voor wetenschappelijke samenwerking € 22.523.381 (in deze periode was de subsidie voor administratie verder nog € 68.067 per jaar). Voor de periode 2005-2017 wordt de totale subsidie maximaal € 15.735.000. Dit laat een vermindering in de financiering voor Indonesische StuNed (Studeren in Nederland) zien: ongeveer € 6.000.000 per jaar in 2005-2009. Nog eens € 6.000.000 per jaar in 2010-2014, maar dit vermindert tot € 2.600.000 per jaar voor 2016-2018. Bronnen:
- <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/dossier/30933/kst-30933-18?resultIndex=2&sorttype=1&sortorder=4>;
 - <http://indonesie.nlambassade.org/organization/afdelingen/ontwikkelings-samenwerking%5B2%5D/hoger-onderwijs-en-onderzoek.html>



MARIA YAZDANBAKHSH (1959) studeerde aan de Universiteit van Londen en verwierf haar master Medische Parasitologie aan de London School of Hygiene and Tropical Medicine (1982). Voor haar promotie onderzoek (1983-1987) aan de Universiteit van Amsterdam combineerde ze immunologie en parasitologie. Daarna kreeg ze een EU-beurs voor postdoctoraal onderzoek in de moleculaire parasitologie aan het Imperial College in Londen (1987-1989). Bij de Universiteit Leiden begon ze als universitair docent aan de Faculteit Geneeskunde. Inmiddels staat Maria Yazdanbakhsh nu aan het hoofd van de afdeling Parasitologie van het LUMC, waar fundamenteel en klinisch onderzoek gecombineerd worden en waar een interdisciplinaire groep van fundamentele en klinische onderzoekers zich richt op een beter begrip van de gastheer-parasiet-interacties op moleculair, cellulair en populatie-niveau. Maria Yazdanbakhsh is gespecialiseerd in het combineren van veldstudies in Zuidoost-Azië en Afrika met moleculair-immunologisch onderzoek in Leiden. De tijdens dit onderzoek opgedane kennis wordt op twee manieren toegepast: 1) voor de ontwikkeling van effectieve vaccins tegen parasitaire ziekten en 2) voor het identificeren vanuit parasieten afkomstige moleculen om ziekten zoals astma of diabetes type 2 onder controle te krijgen. Maria Yazdanbakhsh leverde een bijdrage aan (bio)medische educatie door de coördinatie van de ontwikkeling van 15 LUMC halve minoren/keuzevakken (lumc.nl/onderwijs/international-students/electives/), die ook aan internationale studenten worden aangeboden, en heeft zo'n 27 PhD-studenten begeleid. Ze is president van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie en is *visiting professor* aan de University of Indonesia in Jakarta.