



Exotische kwallensoort, die weleens afdrijft naar onze regionen.

# KWALLENBETEN Een netelig probleem

**Kwallen kunnen je strandvakantie verknallen. Recent onderzoek ontrafde het pijnmechanisme en gaf een aanzet tot het ontwikkelen van een pijnstillende zalf.**

AN SWERTS

**E**lk jaar teisteren kwallenplagen de stranden in Australië, Hawaï en Azië zodanig dat ze tijdelijk moeten worden afgesloten. Maar ook in het Middellandse Zeegebied, vooral in Spanje en Turkije, wordt het probleem groter. En zelfs aan onze Noordzee. De opwarming van de aarde en de overbevissing

spelen wellicht een rol. Hoewel de beet van de kwallen in onze contreien mildere gevolgen heeft dan die in exotische oorden, voel je een intense, striemende pijn die dagen kan aanhouden.

## Zuur tegen gif

“Eigenlijk word je niet gebeten, maar geneteld”, zegt professor Jan Tytgat

(Toxicologie, K.U.Leuven). “Kwallen behoren tot de neteldieren (Cnidaria). Ze slingeren bij aanraking met een prooi of belager opgerolde harpoentjes met gif naar buiten. De pijn kan je verlichten met een warme douche of door je huid te besprenkelen met een licht organisch zuur, zoals azijnzuur of urine. Ook een zalf, crème of lotion met corticosteroiden kan de pijn verminderen. Maar dat is schieten met een kanon op een mug. Een doelgericht middel is nog niet op de markt.” Professor Tytgat en zijn doctoraatsstudente Eva Cuypers zijn er alvast in geslaagd om het pijnmechanisme van het kwallengif te ontrafelen. Zij kregen hiervoor de prestigieuze Prijs Dr. E. Delcroix 2007 van het Vlaams Instituut voor de Zee (1).

## Het rodepepergevoel

Jan Tytgat: “Als je weet hoe het gif de pijn veroorzaakt, kan je een pijnstillert ontwikkelen. Past een giftige molecuule (toxine) op een eiwit (receptor) in je lichaam zoals een sleutel in een slot, dan volgt er een reactie. Is er geen slot voor de sleutel, dan gebeurt er niets. Dat je na een kwallenbeet pijn voelt, betekent dat een molecuule in het gif precies op een pijnreceptor past. Wordt die receptor geprikkeld, dan vertrekken er pijnsignalen naar de hersenen. Daar toegekomen, geven ze een pijngevoel. Maar kan je die receptor met een andere stof blokkeren, dan kan het gif er niet op inwerken. Zulke receptorblokker noemen we een antagonist.”

“De vraag die ons dus bezighield luidde: welke pijnreceptor in ons lichaam wordt door het kwallengif geprikkeld? En met welke stof kunnen we die blokkeren? Warmte en zuur verlichten de pijn, dat was al langer bekend. Tijdens onze literatuurstudie stootten we op een receptor die reageert op een verandering van temperatuur én van zuurgraad: de capsaiçinereceptor. Dat is een receptor voor onder meer capsaiçine, de stof in rode peper die je tong en gehemelte doet branden. Ook in je huid en ledematen is deze receptor in groten getale aanwezig. We vroegen ons af of een stof van het kwallengif deze pijnreceptor zou prikkelen.”

## Klauwkikker ter hulp

Tytgat: “Sinds een 10-tal jaren is de genetische code voor de capsaiçinereceptor gekend (gekloneerd) en kan die via moderne technieken kunstmatig worden aangemaakt. We injecteerden de code in eicellen van de klauwkikker (*Xenopus laevis*). Deze eicellen (in een proefbuis) maakten de receptor in grote hoeveelheden aan en installeerden hem in hun celmembranen. Precies zoals bij menselijke cellen. Vervolgens brachten we de eicellen in een badje met vloeistof en druppelden er het gif erbij. In de hoop een stroom te kunnen meten. Want dat zou betekenen dat een stof van het gif op de capsaiçinereceptor past zoals een sleutel in een slot. Deze receptor kan immers stromen doorheen zichzelf opwekken als hij geprikkeld wordt (ionotrope receptor). Maar tot onze teleurstelling zagen we geen effect.”

## Explosieve cocktail

“Sommige receptoren reageren maar als er tegelijkertijd nog een andere stof op inwerkt, elke stof op een andere plaats van de receptor (allosterische activering). Van capsaiçine wisten we zeker dat die op de receptor zou passen. Dus druppelden we eerst capsaiçine bij de eicellen, met het verwachte effect. En onmiddellijk daarna voegden we het kwallengif toe, waarop het effect van de capsaiçine wel 200 tot 300% versterkt werd (po-

sitief allosterisch effect). Bingo! Maar uiteraard heb je niet altijd rode pepers (waarin capsaiçine) gegeten als je door een kwal gebeten wordt. Ook zonder doet een kwallenbeet pijn. Dus doken we terug in de literatuur. En daar vonden we dat er in ons bloed van nature capsaiçineachtige stoffen circuleren die passen op de capsaiçinereceptor. Een van die stoffen, anandamide, zit trouwens ook in chocolade. We herhaalden ons experiment, maar in plaats van capsaiçine druppelden we dit keer eerst anandamide bij de eicellen, en daarna het kwallengif. En opnieuw bingo! En dat bleek niet alleen zo te zijn voor tests met het kwallengif,

De stof in kwallengif prikkelt dezelfde pijnreceptor in je huid als die in rode pepers die je mond doet branden.

maar ook met het gif van de 3 andere klassen van de neteldieren (o.a. de zeeanemonen). Na het explosieve effect druppelden we telkens nog een laatste stof bij de eicellen: een specifieke blokker (antagonist) van de capsaiçinereceptor. En die zwakte het effect van het gif telkens heel sterk af. Onze hypothese bleek, althans in vitro (in de proefbuis), te kloppen: een stof

van het gif prikkelt de capsaiçinereceptor en dat veroorzaakt vermoedelijk de typische pijn na een ‘neteling’. En met een blokker kan je het effect van het gif verminderen.”

## Wat met de pietermannen?

“Wat je in vitro vaststelt, moet je in vivo (bij levende proefdieren) kunnen bevestigen. In samenwerking met een farmaceutische firma deden we tests bij ratten. De pijn die ze ondervonden na contact met het kwallengif, vermindert sterk na een behandeling met een blokker van de capsaiçinereceptor. En ze ondervonden geen neveneffecten. We publiceerden in FEBS Letters

snelnieuws

## Word jij diabeet?

Een eenvoudig **programmaatje op het internet** berekent in een handomdraai of je kans maakt om binnen de 10 jaar **diabetes type 2** te ontwikkelen (1). Het is gebaseerd op de gegevens van 2,5 miljoen Britten en Welshmen die gedurende 15 jaar gevolgd werden door een Brits onderzoeksteam (2). Volgens het onderzoek zijn er **9 doorslaggevende factoren**: leeftijd, etnische groep, body mass index, rookgedrag, socio-economisch niveau, familiale diabetesgeschiedenis, hart- en vaatziekten, verhoogde bloeddruk en het gebruik van corticosteroiden. Hoewel de resultaten vermoedelijk niet perfect zijn voor ons land, geeft het programma je toch wel een aardig idee. Je kan ook zien wat er gebeurt als je wat speelt met het gewicht. J.E.

(1) [www.qdscore.org](http://www.qdscore.org)

(2) [www.bmj.com/cgi/reprint/338/mar17\\_2/b880](http://www.bmj.com/cgi/reprint/338/mar17_2/b880)

(2), en na overleg met K.U.Leuven R&D dienden we een patentaanvraag in. Samen met professor Angel Yanagihara (Universiteit Hawaï), die ons het gif van de neteldieren had bezorgd. Momenteel onderhandelen we met farmaceutische en cosmetische firma's om samen een pijnstillende zalf voor kwallenbeten te ontwikkelen. Naast een capsaiçinereceptorblokker kan die eventueel ook zonnefilters bevatten.”

“En we zetten ons onderzoek verder”, besluit Jan Tytgat. “We willen weten of de pijn bij vergiftigingen door andere waterdieren ook aan de capsaiçinereceptor gelinkt is. Ik denk in het bijzonder aan vissen met giftige stekels op hun rug, zoals de schorpioenvis in de Middellandse Zee. Of dichterbij, aan de pietermannen aan onze Noordzee, visjes die zich in het zand van ondiep water graven en een badgast of een visser die zijn netten proper maakt een pijnlijke steek kunnen geven.”

(1) [http://www.vliz.be/NL/Over\\_het\\_VLIZ/Prijs\\_Delcroix\\_2007](http://www.vliz.be/NL/Over_het_VLIZ/Prijs_Delcroix_2007).

(2) E. Cuypers et al., Jellyfish and other cnidarian envenomations cause pain by affecting TRPV1 channels. FEBS Letters. 2006; 580(24): 5728-5732.