

Artikel Trouw 11 maart 2023

Is de 'oude vijand' van hardnekkige bacteriën beter dan antibiotica? Microbioloog Stan Brouns zoekt het uit

Microbioloog Stan Brouns bestudeert de eeuwenoude strijd tussen virussen en bacteriën. Hun wedloop heeft een oude therapie om infecties te bestrijden nieuw leven ingeblazen. 'We zouden wel eens aan het begin van een revolutie kunnen staan.'

Een paar keer per jaar gaat Stan Brouns (1978) naar de afvalwaterzuivering om wat monsters op te halen. Hij begrijpt dat het voor veel mensen geen prettig idee is, emmertjes rioolwater mee naar huis, maar voor hem is het een goudmijn. "Ieder van ons heeft in zijn darmen een halve kilo bacteriën. Dat zijn er miljarden. Een deel daarvan komt in het afvalwater terecht. In die monsters zitten niet alleen talloze varianten van humane bacteriën, maar ook van hun natuurlijke vijanden, de bacteriofagen", zegt de hoogleraar microbiologie aan de TU Delft. "Vorig jaar hebben we nog een hele nieuwe familie van fagen ontdekt, die we vernoemd hebben naar die beroemde Delftenaar, Antoni van Leeuwenhoek."

Brouns ziet in die natuurlijke vijanden een medische toepassing: bestrijding van bacteriële infecties. Een arts grijpt daarvoor meestal naar een antibioticum, maar sommige bacteriën zijn resistent geworden tegen dit wondermiddel. In dat geval kan een bacteriofaag de strijd overnemen. Maar dat mag nu nog niet in Nederland. De werkzaamheid en veiligheid van een fagentherapie is nog niet klinisch bewezen. Tot het zo ver is, legt Brouns alvast een databank aan van bacteriofagen waarvan hij weet hoe effectief ze kunnen zijn. Zijn collectie bevat nu 150 exemplaren.

Deze week werd bekend dat Brouns een van de acht winnaars is van de Ammodo Science Award. De prijs is een erkenning voor zijn wetenschappelijk onderzoek. Het bijbehorende geldbedrag, 350.000 euro, zet Brouns in om zijn fagencollectie uit te breiden.

Elke dag doden bacteriofagen een derde van alle bacteriën in de oceaan

Bacteriofagen vormen een groep virussen die het op bacteriën gemunt hebben. Elke dag doden bacteriofagen een derde van alle bacteriën in de oceanen. Maar de fagen zijn heel kieskeurig. Er zijn vele soorten bacteriën, en elke soort kent weer tal van varianten. Maar elke bacteriofaag kan maar één type bacterie infecteren, of hooguit enkele varianten.

Ze zien eruit als een maanlander, vertelt Brouns. Een capsule op hoge poten met een staart ertussen. Brouns: "Als de faag een geschikte bacterie heeft gevonden, erop is geland en alles past, dan steekt ie zijn staart naar binnen en spuit zijn DNA onder hoge druk de gastheercel

in. Als een champagnefles knalt -ie leeg. Het DNA van de faag neemt de machinerie van de bacteriecel over en maakt zoveel mogelijk kopieën van zichzelf. Als dat lukt, legt de bacterie het loodje.”

Al meer dan een eeuw is bekend dat bacteriofagen kunnen worden ingezet tegen bacteriële infecties. In veel landen raakte de therapie in de vergetelheid door de opkomst van antibiotica, maar in Georgië is het nog staande praktijk en in bijvoorbeeld België en Polen zijn de fagen weer in opkomst. Het grote nadeel is dat ze zo specifiek zijn. Je kunt ze niet inzetten bij een acute infectie, zegt Brouns. “Je zult eerst op een petrischaaltje moeten uitzoeken welke bacteriofaag effectief is. Dat doe je alleen bij een chronische infectie waar geen enkel antibioticum meer tegen lijkt te werken.”



Microbioloog Stan Brouns. Beeld Florian Braakman

Werkzaamheid valt moeilijk te bewijzen

Een tweede nadeel is dat hun werkzaamheid moeilijk te bewijzen valt. Een grote klinische studie, waarbij de ene helft van de patiënten met een infectie een bacteriofaag krijgt en de andere een placebo, is gedoemd te mislukken. Die patiënten hebben allemaal varianten van een bacterie die niet met één en dezelfde bacteriofaag bestreden kunnen worden. Het is nog ondoenlijk om een groep samen te stellen met allemaal exact dezelfde bacterie, zegt Brouns.

Intussen zijn er wel veel studies die voor bacteriofagen pleiten. Beschrijvingen van individuele patiënten die met hulp van fagen zijn genezen, hebben Brouns zelf overtuigd. Maar die kwestie laat hij aan de medici over. “De wetenschappelijke verklaring voor hun werkzaamheid en veiligheid is sterk, maar wij houden ons niet bezig met de klinische bewijsvoering. Wij leggen slechts die collectie aan. Het doel is om voor de stuk of tien bacteriesoorten die vanwege hun resistentie een probleem vormen in ziekenhuizen, een reeks fagen te vinden.”

In zijn fundamentele onderzoek richt hij zich meer op de bacterie: hoe verdedigt die zich tegen de bacteriofaag? De twee micro-organismen zijn al miljarden jaren in een wapenwedloop verwickeld. De faag valt aan, de bacterie ontwikkelt een verdediging, die de faag dan weer probeert te ontwijken. Het is een strijd op leven en dood. De bacterie heeft maar een paar minuten om het virus-DNA te herkennen en te bestrijden.

Verdedigingsmechanismes

In die eeuwenoude evolutie heeft de bacterie allerlei verdedigingsmechanismes verworven om zich de fagen van het lijf te houden. Die linies belemmeren ook de fagentherapie. Onlangs kreeg Brouns een grote Europese subsidie, een ERC grant, om op zoek te gaan naar dergelijke hordes.

Maar is die wapenwedloop tussen de bacterie en zijn vijand niet ook een voorbode voor resistentie? Als de evolutie voor elke fageaanval een verdediging heeft ontwikkeld, lijkt een op fagen gebaseerde medicatie snel te zijn uitgewerkt. Brouns is er niet bang voor. “Die linies bestaan al miljarden jaren. Bacteriën hebben zo’n geheugenbank kunnen aanleggen doordat een enkeling een aanval wist te overleven en kon archiveren. Daar verandert deze toepassing niet zo heel veel aan. Bovendien, veel ziekteverwekkende bacteriën gebruiken de crispr-truc niet. En mocht een bacteriofaag niet meer werken, dan kun je op zoek naar een nieuwe. Er zijn in de natuur nog talloze fagen die zo’n bacterie niet kent.”

Een superbacteriofaag in elkaar sleutelen

Op hun beurt hebben ook de bacteriofagen allerlei trucs geleerd om de verdediging te omzeilen. “We zouden die trucs kunnen verzamelen en inbrengen bij bestaande fagen. Het is denkbaar dat we zo een superbacteriofaag in elkaar sleutelen die niet zo snel resistent wordt. Maar eerlijk gezegd, daarvoor begrijpen we de genetische informatie nog lang niet goed genoeg.”

Ook bacteriën van dezelfde soort hebben niet allemaal dezelfde buitenkant, legt Brouns uit. “Als je een effectieve bacteriofaag zou willen construeren, zou je precies moeten weten wat voor zo’n faag van belang is. Voorlopig kunnen we dat veel sneller op een petrischaaltje

testen. Doet die ene het wel en die andere niet? Dan gaan we met die ene verder. Dat geldt ook voor de binnenkant: welke afweer heeft de bacterie, en welke faag weet daar raad mee en welke niet? Dat kunnen we beter testen dan proberen te voorspellen.”

Een jaar of twintig geleden ontdekten wetenschappers dat sommige bacteriën bijhouden door wie ze zijn aangevallen. De genetische code van deze bacteriën bleek vreemde stukjes DNA te bevatten, DNA van een virus. Het is een geheugenbank, vertelt Brouns. Daarmee kan de bacterie snel handelen.

“Bedenk wel, die cel zit tjokvol met duizenden moleculen: eigen DNA of RNA, nutriënten, eiwitten. Dat moet de bacterie ongemoeid laten. Met dat stukje vreemd DNA speurt hij zijn cel af, op zoek naar een vijand. Is er een match, dan knipt hij het binnengedrongen DNA aan gort. Sommige bacteriën hebben het DNA van wel honderd fagen in hun databank opgeslagen.”

Crispr-cas

Dat genetische geheugensteuntje van de bacterie blijkt ook heel geschikt om aan het DNA van een plant of dier (of mens) te sleutelen. Zoals de bacterie zoekt naar een match met het DNA van een bacteriofaag, zo zoekt de geneticus nu met wat Crispr-cas is gaan heten naar een voorgeprogrammeerde positie in het DNA om daar een gen uit te schakelen, te corrigeren of te vervangen.

Brouns speelde een prominente rol in het onderzoek naar de Crispr-cas techniek. Het heeft wetenschappers geholpen om de functie van genen beter te onderzoeken, zegt hij. Door een gen uit te schakelen kun je bekijken wat een cel of een weefsel niet meer kan. Ook dat komt van pas in het onderzoek naar bacteriën en hun fagen.

Vergeleken met een paar jaar geleden is het al een stuk eenvoudiger om de genetische code van een bacterie of een faag af te lezen. Voor minder dan honderd euro ben je tegenwoordig klaar. “Maar dan begrijp je nog niet wat er staat”, zegt Brouns. “Wat dat betreft valt er nog heel veel te ontdekken in de microbiologie. Wereldwijd ligt er een gigantische hoeveelheid genetische informatie opgeslagen in databanken. Het grootste deel begrijpen we nog niet. Of er is nog niet eens naar gekeken. Voor welke eiwitten coderen deze genen? Wat doen die eiwitten precies? Het zijn de vruchten van miljarden jaren evolutie die daar voor het oprapen liggen. Maar iemand moet het zien.”

Nieuwe doorbraken

Het zou zomaar kunnen dat dit weer gaat leiden tot nieuwe doorbraken. Een paar jaar geleden was Brouns met zijn groep aan het graven in zo'n DNA-databank. “Toen stuitten we

op een sequentie waarvan we dachten: dit zou iets kunnen zijn. Net zoals als die geheugenbank van Crispr-cas. Toevallig bleek een groep uit Nijmegen over de betreffende bacterie te beschikken zodat we de functie konden onderzoeken.”

En inderdaad, het bleek ook een knippertje te zijn. "Maar deze knipte geen DNA van een virus zoals de Crispr-cas, het was een eiwitknipper. Meestal stond ie 'uit', maar als er een passend stukje virus-RNA op plakte, begon ie te knippen. Een eiwit is een heel ander molecuul dan DNA, veel groter en complexer. Het is moeilijk in te schatten wat we ermee kunnen. Maar dat het knippertje potentie heeft, daar is iedereen in het vak het wel over eens. We zouden wel eens aan het begin van een Crispr-achtige revolutie kunnen staan.”