

An electron micrograph showing a bacteriophage. The phage has a large, roughly spherical head (colored orange) and a long, thin tail (colored red). The tail is attached to a larger, more complex structure (colored turquoise) which is the bacterium. The background is a mottled yellow and orange color.

Een bacteriofaag (oranje) heeft een bacterie (turquoise) te pakken. Het virus laat niet los tot de bacterie het loodje legt.

**Virussen gaan ons beschermen
tegen bacteriën**

Vriend faag

Steeds meer bacteriën worden resistent tegen antibiotica. Is een longontsteking of een zwerende vinger straks nog wel te genezen? Het goede nieuws: ook bacteriën hebben natuurlijke vijanden. Ontmoet de bacteriofaag. En zijn wapens.

■ TEKST: PAUL SERAIL

Bacteriofagen zijn als geneesmiddel bijzonder-vriendelijk, ze hebben nauwelijks bijwerkingen

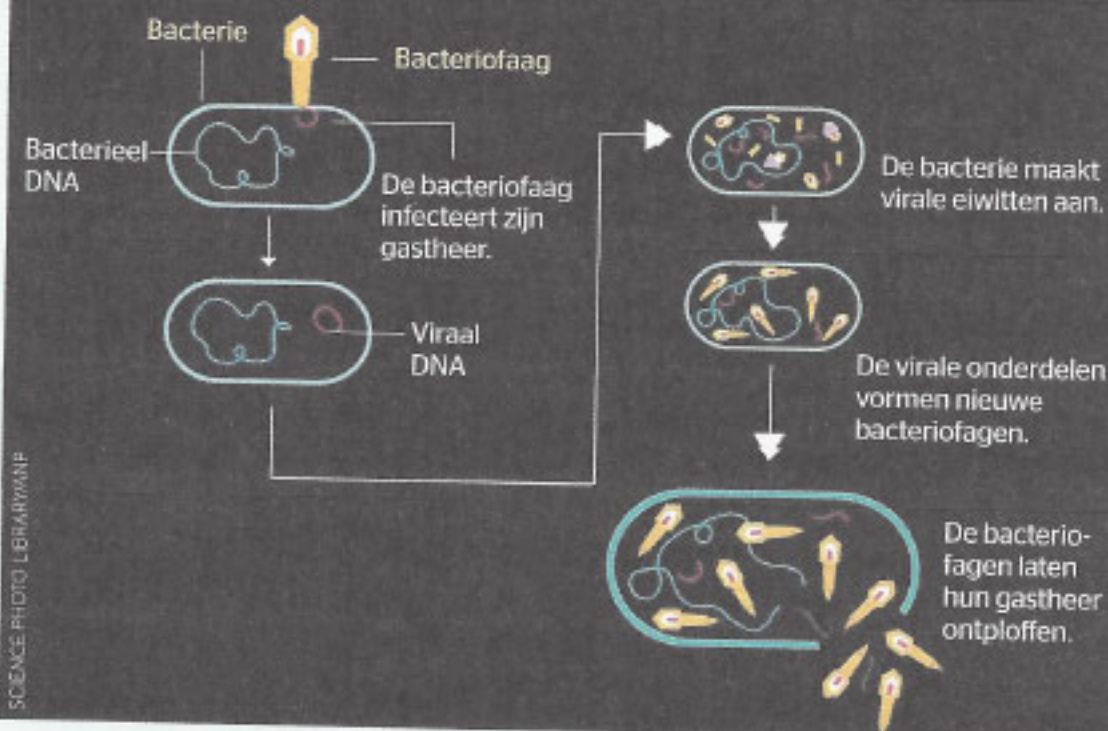
Elke maand is het wel een keer raak. In januari waren bewoners van woonzorgcentrum De Martinushof in Twello de klos. In februari was het raak bij woonzorglocatie Sint Willibrord in Boskamp en in maart dook hij op in het Herstelhotel, een revalidatiecentrum bij Nijmegen: MRSA. Maakt deze bacterie je ziek, dan word je niet zomaar weer beter. Want MRSA, de afkorting van de naam 'methicillineresistente *Staphylococcus aureus*', is ongevoelig voor veel antibiotica. Er zijn nog wel medicijnen die deze ziekemaker doden, maar de resistentie tegen antibiotica is een groeiend probleem, ook onder andere soorten bacteriën. 23 patiënten van het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch raakten in 2015 besmet met een multiresistente klebsiellabacterie. Het patroon is steeds hetzelfde: een nieuw antibioticum komt in omloop en vroeg of laat duiken bacteriën op waar die pillen geen effect op hebben. En er is nog een probleem met antibiotica. Veel bacteriën zijn goed voor ons. Ze helpen ons voedsel te verteren en houden ziekmakende bacteriën onder de duim, maar antibiotica doden ook de goede bacteriën. En vooruit, een derde nadeel:

Wie is de moordenaar?

De Britse microbioloog Frederick Twort ontdekte in 1915 iets dat bacteriën kon doden, maar hij wist niet wat het was. Félix d'Hérelle had wel een vermoeden, twee jaar later in Parijs: een virus doodde zijn bacteriën. 'Bacteriofagen' noemde hij ze. Hij kon ze niet zien, maar had wel door dat de vondst bruikbaar was om ziekmakende bacteriën uit de weg te ruimen. Na een proef op kippen genas D'Hérelle een man met dysenterie, een ziekte die veroorzaakt wordt door *Shigella*-bacteriën. De Georgische microbioloog Giorgi Elava zocht D'Hérelle op in Parijs en enthousiast als hij was over de faagtherapie zette hij in 1923 zijn lab in Tbilisi aan het werk om fagen in te zetten als medicijn. D'Hérelle kreeg in 1925 een eredoctoraat aan de Universiteit Leiden. Meerdere keren stond hij op de lijst voor een Nobelprijs maar die ging aan zijn neus voorbij.



Zo doden bacteriofagen bacteriën



via de wc en door gebruik in de veeteelt komen de geneesmiddelen in de natuur terecht. Ook daar doden ze bacteriën en wekken ze resistentie op bij de overlevers. Is er geen betere manier te bedenken om van de ziekmakende bacteriën af te komen?

● Doelwit ontploft

Op de website van het biotechbedrijf Microos staat een filmpje waarop een glazen buisje vol MRSA te zien is. Natuurlijk zie je de bacteriën zelf niet, die zijn veel te klein, maar je ziet wel dat de vloeistof in het buisje troebel is. Een laborant druppelt een andere oplossing in het buisje en in enkele seconden wordt de vloeistof helderder. 'Dat komt doordat de bacteriën uit elkaar spatten waarna de resten naar de bodem zakken', licht directeur Mark Offerhaus toe. Wat is dat goedje dat MRSA om zeep helpt? Microos heeft nieuwe medicijnen om bacteriën te doden afgekeken van bacteriofagen.

Die virussen zijn de natuurlijke vijanden van bacteriën. Onder de elektronenmicroscopie zie je eruit als de maanlanders die de Amerikaner gebruikten om figuren als Neil Armstrong op de maan te zetten. Met zijn pootjes grijpt een bacteriofaag een bacterie vast. De faag injecteert zijn DNA in zijn slachtoffer waarna de bacterie het virale DNA gaat aflezen. Het virus heeft zijn gastheer nu gehackt en de bacterie gaat nieuwe bacteriofagen produceren. Om uit de bacterie te ontsnappen, laten de fagen hun gastheer uit elkaar barsten. Daarna gaan de nieuw gemaakte virusdeeltjes op zoek naar een nieuw slachtoffer om te infecteren. Zo doden bacteriofagen dagelijks een kwart van de bacteriën op aarde, vertelt Offerhaus.

● Sleutel kiest slot

Verschillende onderzoeksgroepen proberen de natuurlijke bacteriedoders in te zetten om infecties te genezen. Een pluspunt van bacterio-

Russen krijgen gelijk

Tijdens de Tweede Wereldoorlog gebruikten de Russen bacteriofagen om de infecties van gewonde soldaten te genezen. Deze virussen doden bacteriën. Hospikken van westerse legers hadden antibiotica. Penicilline werkte prima, dus deden westerse landen ook na de oorlog nauwelijks onderzoek naar fagen. Voor de Russen bemoedigde de Koude Oorlog de toegang tot antibiotica. Zij bleven investeren in faagtherapie. Nog altijd gebruiken artsen

in Georgië, Rusland en Polen bacteriofagen om infecties te genezen. Tegenwoordig krijgen westerse onderzoekers weer interesse in de op virussen gebaseerde Sovjetgeneeskunde. Want bacteriën die resistent zijn tegen antibiotica vormen een steeds groter gevaar. Lastig is dat de Russen hun bevindingen uiteraard in het Russisch publiceerden en dat veel van hun studies niet aan de standaarden van de westerse geneeskunde voldoen.

OFFIE EN THEE IS
ERKRIJGBAAR
AN DE
VERKANT

NIET
BETREDEN

EEN IEDER DIENT
ZICH TE MELDEN
BIJ DE
VERPLEGING

Als in een ziekenhuis patiënten besmet raken met bijvoorbeeld MRSA wordt een hele afdeling gebruikt om besmette patiënten te isoleren.

Voedselontgiftiging

Bacteriofagen zijn niet alleen handig als een geneesmiddel, door bacteriën te doden kunnen de virussen ook ons voedsel beschermen. Blotechbedrijf Microos heeft al een paar goedgekeurde toepassingen.

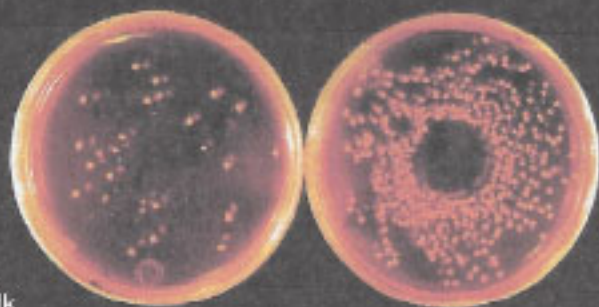
- De kieuwen van een zalm zijn soms besmet met *Listeria monocytogenes*, een bacterie die

een miskraam kan veroorzaken. Via besmette messen en andere apparaten kan de bacterie op het vlees belanden. Een spray van bacteriofagen maken de gereedschappen weer listeriavrij.

- Ook op kaas voelt *Listeria* zich thuis. In 2009 overleden er kaaseters in Oostenrijk en Duitsland. Steriele kaas maken is onmogelijk omdat er bacteriën

nodig zijn om kaas te krijgen. *Listeria* wegvangen met fagen kan wel.

- Kalveren kunnen *Salmonella* bij zich dragen. Bij een proef kregen de dieren melk waar salmonellafagen in zaten. De sterfte onder de kalveren nam met 25 procent af.



Een faag die salmonellabacteriën infecteert kan niets met andere bacteriesoorten.

fagen als medicijn is dat ze bijzonder kieskeurig zijn. Terwijl antibiotica ook de goede bacteriën aanpakken, die je eigenlijk zou willen houden, vallen fagen maar één soort aan. Want in de miljarden jaren waarin bacteriofagen en bacteriën naast elkaar bestaan, hebben de aanvallers zich helemaal toegespitst op hun slachtoffers. Aan hun landingsgestel dragen de maanlanders eiwitten die hechten aan de eiwitten of suikers die de bacterie bij zich heeft. De faag past op de bacterie als de sleutel op een slot. Omdat andere bacteriën niet de geschikte suikers of eiwitten bij zich dragen, kan de faag daar niets

mee beginnen. Hoe je een virus vindt dat, noem eens wat, MRSA kan uitschakelen? 'Bacteriofagen zitten echt overal. Er zijn meer fagen dan bacteriën', vertelt Offerhaus. 'Op een gram kaas zitten er al gauw honderd miljoen. En een miljard in een milliliter zeewater.' De faag die je zoekt, vind je bij de bacterie die je bestrijden wil. Logisch, want besmette bacteriën maken de virussen zelf aan. Afvoerputjes van ziekenhuizen zijn een goede bron.

De fagen zijn er en doen gericht hun werk, hoe kan het dan dat de apotheek nog geen fagenpillen verkoopt? Offerhaus legt uit dat het een

heel karwei is om een nieuw medicijn als goedgekeurd geneesmiddel te registreren. De fagen moeten uitgebreid getest worden voordat de eerste huisarts zijn recept voor faag-therapie zal kunnen uitschrijven. En dan is er nog een probleem: bacteriën kunnen de faag te slim af zijn. Weerstand tegen fagen ontstaat bijvoorbeeld wanneer de bacterie het DNA van het virus als vijandig herkent en kapotmaakt. Na lang testen, veel administratie en hoge kosten zou het dus goed kunnen dat het uiteindelijke medicijn al binnen de kortste keren nutteloos wordt. Offerhaus vertelt dat het probleem te

Waar je bacteriofagen vindt? Rioolwater is een goede bron

▶ verhelpen is door een collectie fagen aan te leggen om een bacterie in bedwang te houden, want een bacteriesoort wordt vaak door meerdere fagen aangevallen. Maar dan moeten al die virussen het registratietraject doorlopen, en dat is een dure bezigheid.

● Wapen werkt zonder virus

Martin Loessner en Fritz Eichenseher, van de Eidgenössische Technische Hochschule Zürich en de technische breinen van Microcos, vonden een betere manier om met bacteriofagen van bacteriën af te komen. 'We gebruiken alleen de wapens van de fagen', zegt Eichenseher. 'Wanneer de bacterie nieuwe fagen heeft aangemaakt, gebruikt het virus twee eiwitten om de bacterie van binnenuit stuk te maken. Het eerste eiwit, een holine, maakt gaten in het celmembraan dat om de bacterie heen zit. Daarna hecht het tweede eiwit aan de celwand van de bacterie. Die verzwakt en omdat de druk binnenin de bacterie groter is dan daarbuiten, klapt de bacterie uit elkaar.' Bij zijn pogingen om ziekmakende bacteriën uit te schakelen met fagen vond Eichenseher vooral dat tweede eiwit interessant. Dit zogeheten 'endolysine' doodt alleen bacteriën van één soort. En als het eiwit de bacterie van binnenuit kan laten ontploffen, werkt het dan ook als je endolysines vanaf de buitenkant op de bacterie af stuurt? Hoe hij het voor elkaar gekregen heeft, houdt Eichenseher geheim,

Uitslag: negatief

Bacteriën komen, grof gezegd, in twee smaken: grampositief of gramnegatief. In 1884 bedacht de Deense microbioloog Hans Christian Gram een methode om bacteriën te kleuren. Dat maakte het gemakkelijker om de verschillende soorten onder de microscoop uit elkaar te houden. Gramnegatieve bacteriën worden rood bij de gramkleuring omdat ze een extra membraan om hun celwand heen hebben. Grampositieve bacteriën moeten dat membraan missen en kleuren paars. Voor wie bacteriën wil bestrijden met endolysines, de stoffen die een virus gebruikt om bacteriën uit elkaar te laten spatten, vormt het extra membraan een probleem. De middelen komen er niet doorheen. Virussen zetten een tweede eiwit in dat membranen afbreekt, zogeheten 'holines', maar voor mensen zijn die giftig. Gramnegatieve soorten als klebsiella en chlamydia zijn daarom nog niet aan te pakken met endolysines.

maar het lukte hem inderdaad om endolysines te maken die een gekozen bacterie uit elkaar laten springen. Het eerste doelwit? MRSA.

● Zalf doodt

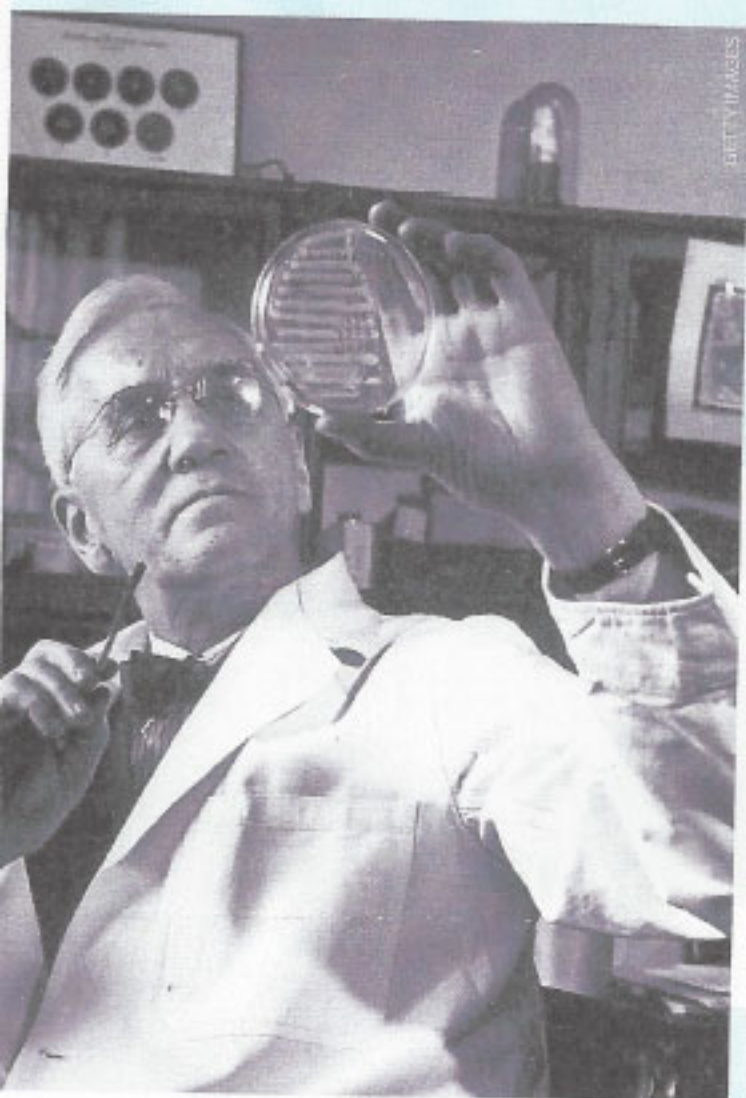
Bij de apotheek zal je nog geen endolysinepillen vinden. Studies met muizen lieten goede resultaten zien, maar of je de endolysines tegen MRSA veilig bij mensen in de bloedbaan kunt spuiten is nog niet bekend. En je kunt pillen draaien met endolysines er in, maar komt het medicijn wel ongeschonden door de zure maag heen? Breekt ons lichaam de stof niet veel te snel af? Het

◀ Alexander Flemings ontdekking leverde hem een Nobelprijs op.

Snelle resistentie

Honderd jaar geleden was het nog vrij gebruikelijk om te overlijden aan een longontsteking of een andere infectie. Schadelijke bacteriën drongen het lichaam binnen en alleen ons immuunsysteem kon ze weg krijgen. Totdat antibiotica werden ontdekt, de eerste door Alexander Fleming. In 1928 merkte de Britse arts dat een schimmel de bacteriën in zijn kweekschalen te lijf ging. Penicilline noemde hij de stof die de schimmel aanmaakte om de bacteriën uit de weg te ruimen. Vanaf de Tweede

wereldoorlog verhielp het antibioticum infecties bij gewonden. Maar Fleming waarschuwde al dat bacteriën na verloop van tijd niet meer gevoelig zijn voor penicilline. Nog voor 1950 doken de eerste resistente bacteriën op. Met antibiotica die daarna zijn uitgevonden, ging het vaak nog sneller. Veel nieuwe middelen zijn variaties op bestaande medicijnen, zodat de bacteriën maar een kleine verandering hoeven te ondergaan om ongevoelig te worden. Vaak verschijnen de eerste resistente stammen al binnen een jaar.



VAN DER WERF/STUDIO



Fagen worden niet in elkaar geknutseld in een lab, ze komen al miljarden jaren voor in de natuur.

Anti-antibiotica

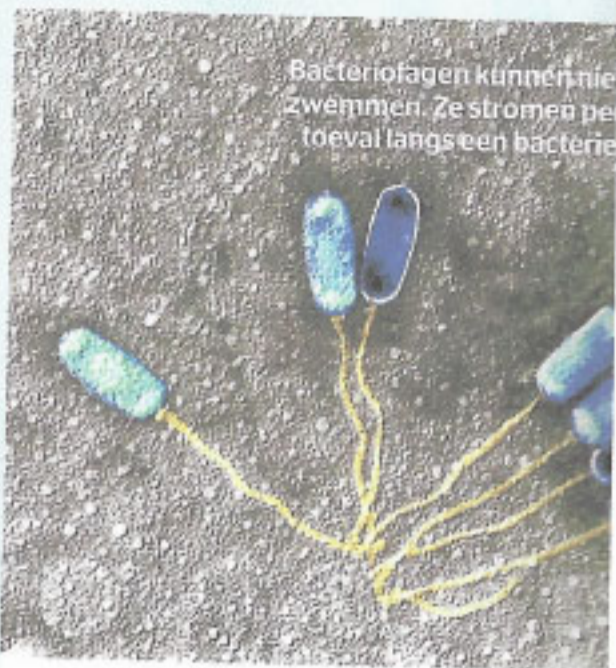
Een neus vol snot, een raspande keel, oren die dicht zitten en 's nachts komt ook nog koorts opzetten. Tijd voor een antibioticakuurtje? Liever niet. Griep en verkoudheid worden veroorzaakt door virussen. Antibiotica beginnen daar niets tegen. Antibiotica zijn zo gemaakt

dat ze ingrijpen in het leven van bacteriën. De medicijnen maken het DNA van bacteriën stuk, ze zorgen ervoor dat de eencelligen geen eiwitten meer kunnen produceren of stoppen de aanmaak van de celwand. Op virussen hebben antibiotica geen effect. Als je antibiotica gebruikt terwijl

dat geen zin heeft, maak je eerst de gevoelige bacteriën in je lijf dood. Ongevoelige soorten krijgen alle ruimte om zich te vermeerderen. Maakt zo'n jongen je later ziek, dan zit je in de penarie. Bij bacteriën die ongevoelig zijn voor veelgebruikte antibiotica kan de arts alleen een paardenmiddel inzetten.

● Mens is veilig

Als bacteriën resistentie kunnen opbouwen tegen bacteriofagen, waarom zouden ze dan niet resistent worden tegen endolysines? Eichenseher legt uit dat in de evolutie van bacteriën en endolysines alleen de endolysines zijn overgebleven waar bacteriën niets tegen kunnen beginnen. 'Dat is logisch, want als endolysines de celwand niet stuk maken, zal de bacterie niet barsten en kunnen de virusdeeltjes niet ontsnappen.' Een faag die niet de cel uit kan, sterft uit. Ook zorgen over de veiligheid van endolysines voor mensen weet Eichenseher eenvoudig weg te redeneren. Zoals gezegd zijn de stoffen alleen schadelijk voor één soort bacterie. Daar komt bij dat endolysines alleen de celwanden kapotmaken. Om de cellen van mensen en dieren zit alleen een celmembraan, geen celwand. Die hebben daarom geen last van de stoffen. En het milieu? Als we straks



SCIENCE PHOTO LIBRARY/WANP

Bacteriofagen kunnen niet zwemmen. Ze stromen per toeval langs een bacterie

Virale vrachtwagen

Cellen kapen is de specialiteit van virussen. Artsen willen daar gebruik van maken door mensen ermee te genezen.

- Virussen injecteren hun genetisch materiaal in de cellen van hun doelwit. Bij gentherapie wordt het genetisch materiaal van een virus vervangen door genen waar een patiënt wat aan heeft. Een patiënt met een erfelijke aandoening kan zo hopelijk een kopie van het gen toegediend krijgen die goed werkt.
- Artsen kijken ook jaloers naar het omhulsel waar virale eiwitten en genen in zitten. Deze 'envelop' gaat alleen open op de plaats waar het virus dat wil. Wellicht lukt het nog eens om virale enveloppen te maken met tumorremmers erin, zodat de chemo alleen vrijkomt in de buurt van een tumor en de rest van het lichaam met rust laat.
- Zo'n envelop kan ook bruikbaar zijn als drager van een vaccin. Door een onschuldig virus te maken met een eiwit van een ziekteverwekker erop, herkent je afweersysteem de indringer als die ooit echt langskomt. Het immuunsysteem maakt vast antilichamen aan tegen de ziekmaker.

massaal endolysines inzetten om bacteriën uit te roeien, hopen al die stoffen dan niet op in het milieu? 'Wanneer een bacterie uit elkaar is geklapt, blijven de endolysines vast zitten aan de fragmenten van de celwand', vertelt Eichenseher. 'Dat moet ook wel. Ga maar na wat er in de natuur zou gebeuren als ze vrij konden rondrijven.' De stoffen zouden bacteriën doden die in de buurt zijn, terwijl dat mogelijke gastheren zijn voor de net gevormde virussen. Die bacteriën moeten juist in leven blijven, heel even nog.

paul.serail@quest.nl



MEER INFORMATIE

Micreos.com: het Nederlandse Micreos ontwikkelde de zalf Gladskin, met daarin het endolysine Staphetek.

