

# Slapende bacteriën veroorzaken persisterende infectie

**VIB BIOTECHDAG** Artsen zijn genoegzaam vertrouwd met resistentievorming als verdedigingsmechanisme van bacteriën tegen antibiotica. Maar recentelijk is er aandacht ontstaan voor een ander soort krijgslist: bacteriën dompelen zich in een slaaptoestand, waardoor ze aan het effect van het antibioticum ontkomen. Daarna ontwaken ze, om de infectie te bestendigen.

**D**e hypothese dat er zo iets als slapende bacteriën of persistorcellen bestaat, zag het licht in de jaren 1940. De Ierse arts Joseph Bigger stelde vast dat bacteriekolonies opnieuw op een voedingsbodem gingen groeien nadat ze eerst met een antibioticum gedood waren. Zo ontstond het besef dat men bacteriën nooit volledig kan afdoden. Alle bacteriesoorten maken persistorcellen aan, zoals Bigger ze noemde.

“Voor mensen met een normale immuniteit is dat geen probleem”, zegt bio-ingenieur **Dorien Wilmaerts** (labo Jan Michiels, VIB-KULeuven). “Een gezond immuunsysteem ruimt die persistente bacteriën op. Maar ze zijn een struikelblok bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem, zoals dat zich voordoet bij kanker of hiv. Ze veroorzaken ook aanslepende infectie in haarden waarnaar het immuunsysteem moeilijk zijn weg vindt, zoals bij tuberculose, mucoviscidose of sommige urineweginfecties.”

Na een tijdje op de achtergrond te zijn verdwenen kwam het fenomeen van de persistorcellen opnieuw voor het voetlicht te staan, met de ontwikkeling van de moleculaire genetica. Men beseftte dat een bepaalde genmutatie gekoppeld was aan het overvloedig vóórkomen van persistorcellen in een bacteriestam, die later teruggevonden werd in isolaten van chronisch zieke patiënten.

Voor haar doctoraatsthesis wil ir. Wilmaerts nu samen met haar collega's uitpluizen hoe de persistorcellen hun sluimerende toestand bereiken, en hoe ze er opnieuw uit raken. Mechanismen die tot op moleculair niveau uitgeklaard zijn, vormen immers een aangrijpingspunt voor therapie.

## HokB

Dorien Wilmaerts en haar collega's spit-ten hun onderzoek toe op een bacterieel

membraanpeptide, HokB genaamd. Het peptide kan dimeren vormen, waardoor er in de celmembraan poriën ontstaan. Die poriën zorgen voor de uitstroom van ATP, de energiebron bij uitsteking van een cel. Wat achterblijft is een energiearme bacterie, die in een slaaptoestand wegzinkt en niet meer deelt.

“Een strop voor antibiotica”, zegt Dorien Wilmaerts. “Want het merendeel van die middelen hebben nu eenmaal alleen grip op een metabool actieve bacterie.” Er bestaat onder bacteriën van eenzelfde populatie een spreiding in de capaciteit om HokB aan te maken, op grond van een variabele genexpressie. Alleen cellen die voldoende HokB aanmaken zijn goede kandidaat-persistorcellen. “Maar het is wel ingewikkelder dan dat”, vervolgt de onderzoekster. “We hebben in het labo bij *Escherichia coli* zelf HokB ingebracht, om meer persistorcellen aan te maken. Maar slechts 1% van de populatie ging het persistor-fenotype vertonen. Wat hierbij allemaal een rol speelt, weten we momenteel niet.”

Terwijl metabool actieve bacteriën door een antibioticumaanval worden geveld, slapen persistorcellen zich naar een veilige toekomst. Gezegd moet nog dat de cel dan weer niet te veel HokB mag aanmaken. Bij overdaad aan het peptide slaapt de cel wel in, maar wordt niet meer opnieuw wakker.

Ook wat het ontwaken betreft, zijn ir. Wilmaerts en haar collega's al flink opgeschoten met hun onderzoek. Hierbij wordt het proces in omgekeerde volgorde doorlopen: de dimeren worden gesplitst, en een protease breekt de HokB-moleculen af. De poriën verdwijnen en de cel maakt opnieuw ATP aan, dat nu niet meer naar buiten lekt. Wat de eigenlijke trigger voor het ontwaken van de persistorcel is, blijft momenteel onduidelijk.

**Na uitstroom van ATP blijft een energiearme bacterie achter, die in een slaaptoestand wegzinkt en niet meer deelt**



Ir. Wilmaerts: “Door de expressie van genen te beïnvloeden, zouden we het ontwaken van de persistorcel kunnen forceren, zodat ze opnieuw gevoelig wordt voor antibiotica.”

Mogelijk gaat om een verandering in de omgeving van de cel.

## Geforceerd wakken

“We hebben ons hier geconcentreerd op één peptide”, kadert ir. Wilmaerts. “Maar het mechanisme van inslapen en ontwaken bij persistorcellen is ongetwijfeld veel complexer. Het verdwijnen van de poriën kan bijvoorbeeld op zich niet verklaren waarom het celmetabolisme opnieuw op dreef komt. Maar ook daar gaan pistes open. We hebben enkele genen gevonden die betrokken zijn bij het ontwaken. Genen van de elektrontransportketen blijken belangrijk te zijn voor het heropstarten van de energieproductie. We zouden de expressie van die genen kunnen bestuderen, om na te gaan of we ze misschien met bepaalde substanties kunnen stimuleren. Dat zou het ontwaken van de persistorcel forceren, zodat ze opnieuw gevoelig wordt voor

antibiotica. Met andere woorden, we zouden die hardnekkige infecties bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem kunnen bestrijden. Dat opent perspectieven voor de vertaling van ons fundamenteel onderzoek naar de kliniek.”

En ze voegt er nog aan toe: “We zijn één van de eerste groepen die onderzoek verrichten naar het inslapen en ontwaken van persistorcellen. Dit is nog maar een begin. Maar we hopen dat ons werk andere groepen kan inspireren om het hele mechanisme via andere aangrijpingspunten verder te doorgronden.”

**Dorien Wilmaerts spreekt op de VIB Biotechdag (Leuven, 20 oktober)**

## Dr. Michèle Langendries

>> Dorien Wilmaerts et al. hebben hun resultaten gepubliceerd in Molecular Cell (ter perse, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.06.015>).