

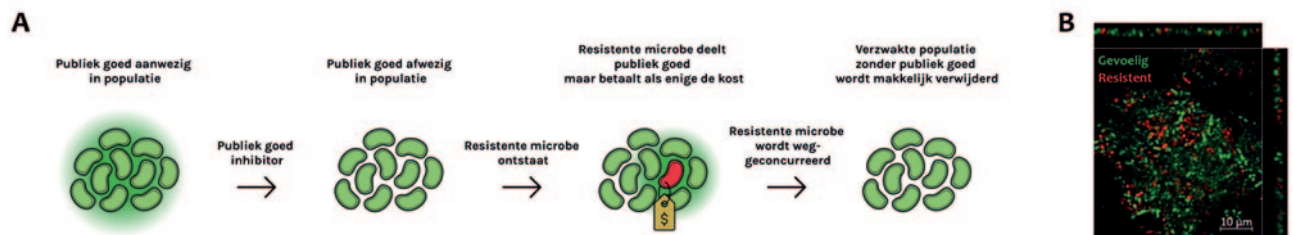


OPLOSSINGEN VOOR ANTIMICROBIËLE RESISTENTIE: EEN FOCUS OP MICROBIËLE GEMEENSCHAPPEN

Antimicrobiële resistentie is één van onze grote uitdagingen. Een focus op microbiële gemeenschappen biedt mogelijk oplossingen. Is microbiel gemeenschapsleven een doelwit voor nieuwe antimicrobiële strategieën? Dragen microbiële gemeenschappen bij tot resistentieontwikkeling tegen klassieke antibiotica – en kunnen we hier wat aan doen? Zorgt een snelle detectie van microbiële gemeenschappen voor een betere bestrijding met minder kans op resistentie?

Antimicrobiële resistentie is één van onze grote uitdagingen. Er is een stijgend aantal rapporten over microben die resistent zijn tegen al onze beschikbare antibiotica. Recente schattingen waarschuwen dat, als de huidige trend aanhoudt, infecties met antibioticumresistente microben zullen zorgen

voor 50 miljoen doden per jaar tegen 2050, wat hoger is dan het aantal doden veroorzaakt door kanker. Oplossingen zijn dus dringend nodig. Prof. Hans Steenackers startte recent een onderzoeksgroep aan het Centrum voor Microbiële en Plantengenetica van de KU Leuven, die focust op dit probleem.



▲ **Figuur 1.** De resistentie-bestendige werking van antimicrobiële stoffen die 'publiek goed samenwerking' tussen microben blokkeren. **A.** Conceptuele weergave. **B.** Microscopische afbeelding van een *Salmonella* gemeenschap behandeld met een inhibitor van slijmproductie. Gevoelige bacteriën (groen) clusteren samen met resistente bacteriën (rood) en hebben toegang tot het slijm geproduceerd door de resistente bacteriën.

“Ons onderzoek richt zich specifiek op de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële strategieën die inwerken op microbiële gemeenschapsgedrag”, vertelt prof. Steenackers. “Daarom hebben we onze onderzoeksgroep *MICA* gedoopt, wat staat voor *Microbial Communities and Antimicrobials*. Onze website is te vinden op www.micalab.be.”

“Antimicrobiële stoffen die samenwerking tussen microben blokkeren selecteren niet vóór resistentie, maar tegen resistentie.”

SABOTAGE VAN MICROBIËLE SAMENWERKING: EEN RESISTENTIE-BESTENDIGE THERAPIE

“De essentie van het resistentieprobleem zit hem in het werkingsmechanisme van klassieke antimicrobiële stoffen”, aldus prof. Steenackers. “Deze stoffen werken in op eigenschappen van individuele microben, zoals hun eiwitsynthese of celwand, wat de microben afdoodt of hun groei blokkeert. Enkel microben die resistentie ontwikkeld hebben kunnen groeien en worden zo uitgeselecteerd. Een mogelijke oplossing voor het probleem is daarom een paradigmashift in het werkingsmechanisme van antimicrobiële stoffen.”

“De voorbije twintig jaar werd duidelijk dat microben geen solitaire organismen zijn, maar samenleven in dichte en gestructureerde gemeenschappen. Binnen deze gemeenschappen werken microben samen door het produceren van publieke goederen, zoals slijm of extracellulaire enzymen, die ze delen met elkaar en een voordeel bieden aan de hele gemeenschap. Dit sociaal gedrag is een interessant nieuw doelwit voor antimicrobiële therapie. Stoffen die samenwerking blokkeren verzwakken de microbiële gemeenschap en bovendien verwachten we dat resistentieontwikkeling tegen deze stoffen niet zal optreden. De reden is dat een resistente microbe het publiek goed zal produceren en hiervoor een energiekost betaalt, terwijl de gevoelige microben het publiek goed kunnen gebruiken zonder er

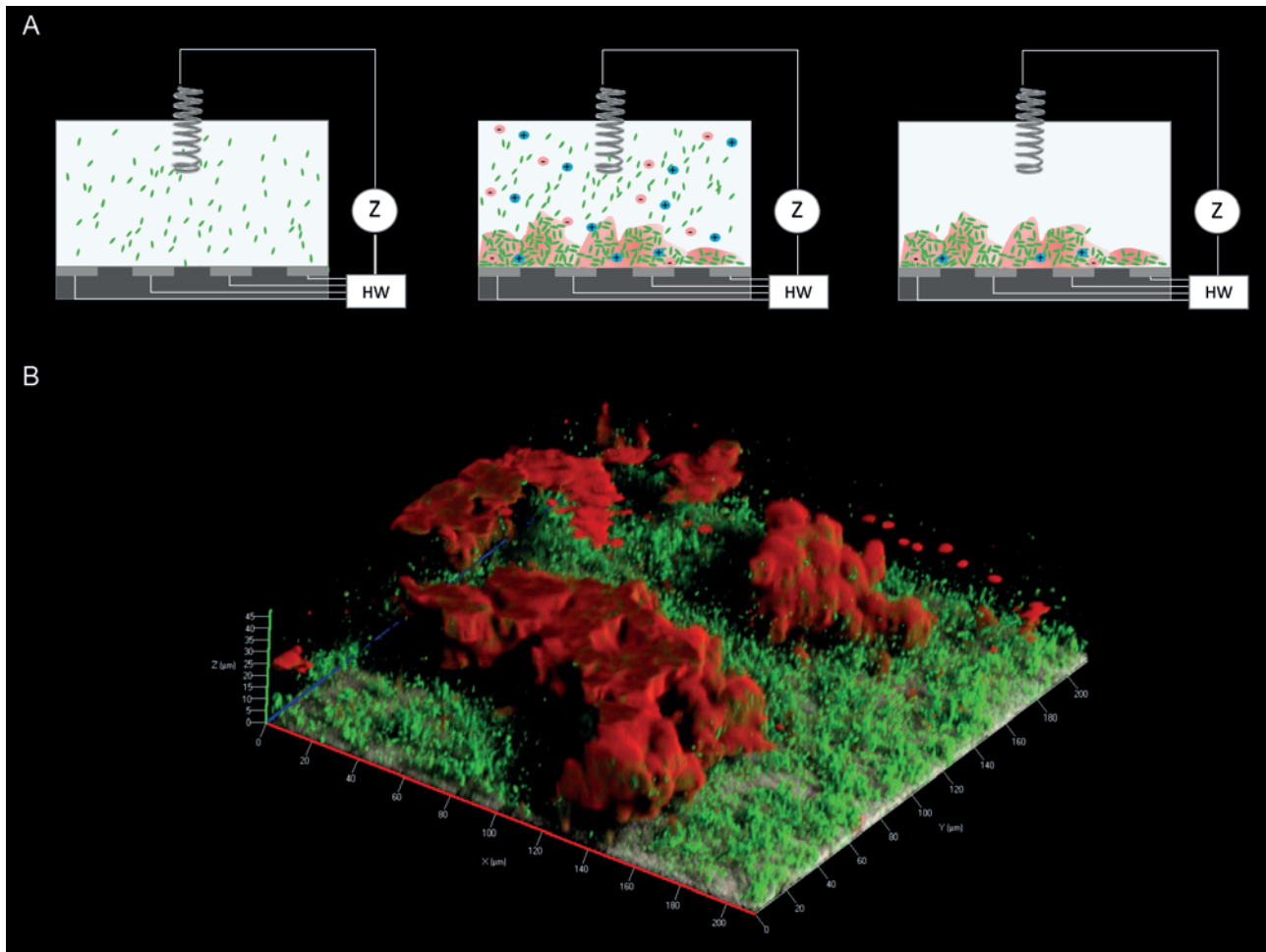
energie in te investeren. De gevoelige microben groeien hierdoor zelfs beter dan de resistente. In tegenstelling tot klassieke antibiotica verwachten we daarom geen selectie vóór resistentie, maar tegen resistentie.”

Binnen *MICA* werd recent een *proof of concept* geleverd voor deze resistentie-bestendige werking en dit op basis van stoffen die samenwerking door slijmproductie in *Salmonella*-gemeenschappen blokkeren. Hiervoor werd zowel gebruik gemaakt van een testsysteem dat representatief is voor *Salmonella*-contaminaties in de voedingsindustrie als een *in vivo* model in wormen dat meer representatief is voor *Salmonella*-infecties in de darm. “Op dit moment breiden we het concept uit naar andere vormen van microbiële samenwerking en andere ziekteverwekkende microben, zoals deze betrokken bij infecties op katheters en orthopedische implantaten”, zegt prof. Steenackers. “Samen met klinici en de farmaceutische sector voeren we testen uit in meer complexe diermodellen, zoals muizen, konijnen en schapen, om het concept in de klinische praktijk te introduceren. Voor landbouwkundige, industriële en huishoudkundige toepassingen werken we samen met applicatie-experten en producenten van veevoeders en desinfectiemiddelen.”

“We willen strategieën ontwikkelen die de ruimtelijke structuur van microbiële gemeenschappen zodanig wijzigen dat resistentieontwikkeling tegen klassieke antibiotica minder snel optreedt.”

VERTRAGEN VAN ANTIBIOTICA-RESISTENTIE DOOR VERSTORING VAN RUIMTELIJKE STRUCTUUR

“Een andere mogelijke oplossing is om resistentieontwikkeling tegen onze klassieke antimicrobiële stoffen te vertragen”, vervolgt prof. Steenackers. “De snelheid van



▲ **Figuur 2. In situ detectie en karakterisering van microbiële gemeenschappen d.m.v. elektrische impedantiemeting met micro-elektrode arrays. A. Schematische weergave van de vorming van een microbiële biofilmgemeenschap op een microelektrode array in een impedantiemeter. B. Microscopische afbeelding van een Escherichia coli biofilm op een microelektrode array (SiO₂ substraat met TiN electrode patroon). Bacteriën zijn gelabeld in het groen, specifieke slijmcomponenten in het rood.**

verspreiding van antibioticaresistente microben is afhankelijk van een groot aantal factoren en ook microbiële gemeenschapsgedrag speelt hier een rol. Binnen MICA onderzoeken we de invloed van verschillende structurele aspecten van microbiële gemeenschappen op de snelheid van resistentieontwikkeling, zoals de invloed van antibioticumgradiënten en ruimtelijke scheiding van microben in clusters. Deze kennis moet op termijn toelaten om innovatieve strategieën te ontwikkelen die de ruimtelijke structuur van microbiële gemeenschappen zodanig wijzigen dat resistentieontwikkeling tegen klassieke antibiotica minder snel optreedt.”

NIEUWE SENSOREN VOOR *IN SITU* KARAKTERISERING VAN MICROBIËLE GEMEENSCHAPPEN

“Tenslotte is ook de snelle detectie en karakterisering van microbiële gemeenschappen van groot belang”, eindigt prof. Steenackers. “Een snelle bestrijding van infecties en contaminaties met de juiste antimicrobiële middelen

verlaagt de blootstelling aan antimicrobiële stoffen en zo ook de kans op resistentieontwikkeling. In samenwerking met Imec en andere partners ontwikkelen we een nieuwe sensor, gebaseerd op elektrische impedantiemeting door micro-elektrode arrays, die toelaat om microbiële gemeenschappen *in situ* te monitoren en hun gevoeligheid aan verschillende types van antimicrobiële stoffen te voorspellen. De bedoeling is om deze sensoren op termijn in te bouwen in het oppervlak van medische implantaten en in installaties in de voedings- en farmaceutische industrie.”

Prof. Hans Steenackers
Centrum voor Microbiële en
Plantengenetica

