**De rol van synthetische biologie in het bestrijden van antibioticaresistentie**

*Samenvatting van het stageverslag van Hanneke van Mierlo (juli 2016)*

Steeds meer bacteriën worden ongevoelig voor antibiotica. Maar de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen bacteriële infecties verloopt moeizaam. Mede daardoor is antibioticaresistentie wereldwijd uitgegroeid tot één van de grootste gezondheidsproblemen. Synthetische biologie kan helpen. Bijvoorbeeld in de zoektocht naar nieuwe antibiotica, het ontwikkelen van alternatieven en het verbeteren van diagnostiek.

**Antibioticaresistentie**

Antibiotica zijn medicijnen die bacteriële infecties bestrijden. De ontdekking van het eerste antibioticum (penicilline in 1928) liet zien dat organismen uit onze leefomgeving in staat zijn om anti-bacteriële stoffen te maken. In de jaren die volgden gingen wetenschappers op zoek naar meer van die natuurlijke stoffen en werden er veel nieuwe antibiotica ontdekt. De medicijnen werden een belangrijke hoeksteen van de moderne geneeskunde.

In de jaren zestig vond men niet zoveel nieuwe antibiotica meer. Bovendien dook er een nieuw probleem op: resistentie. Door teveel en verkeerd gebruik van de medicijnen raakten steeds meer bacteriën ongevoelig. Antibiotica deden hun werk niet meer zo goed. De farmaceutische industrie is zich gaan richten op het aanpassen van natuurlijke antibiotica om de eigenschappen van de medicijnen te verbeteren. Dat lukte, maar resistentie bleef een probleem.

De afgelopen twintig jaar is de farmaceutische industrie afgestapt van het zoeken naar natuurlijke producten. In plaats daarvan wordt in biobanken gezocht naar stoffen die mogelijk een anti-bacteriële werking hebben. Die aanpak is nog niet zo succesvol. Sinds 2000 zijn er slechts vijf nieuwe antibiotica geregistreerd. En niet een daarvan is effectief tegen bacteriën die ongevoelig zijn voor de gangbare antibiotica. Een nieuw tijdperk, waarin ‘doodgewone’ bacteriën weer levensgevaarlijke infecties kunnen veroorzaken, lijkt een realistische mogelijkheid. Hoe kan synthetische biologie helpen het tij te keren?

**Synthetische biologie**

Synthetische biologie is een heel breed vakgebied en dat maakt het geven van een eenduidige definitie lastig. In het algemeen is wel te stellen dat synthetische biologie erop is gericht om biologische systemen, onderdelen en processen te ontwerpen die in de natuur nog niet bestaan. Of om bestaande biologische systemen te herontwerpen zodat ze een andere functie krijgen. Het primaire doel ligt meestal duidelijk in het ontwerpen van toepassingen die leiden tot producten. Synthetische biologie is dus zeer toepassingsgericht.

Synthetische biologie werkt met het genetisch materiaal (DNA) van organismen. Het is al een tijdje mogelijk om stukjes DNA van het ene organisme over te brengen naar een nieuw organisme. Dat heet genetische modificatie. Synthetische biologie gaat nog een stapje verder. Bijvoorbeeld door het genetische materiaal van een bacterie helemaal af te breken en vanaf de basis opnieuw op te bouwen. Of door verschillende stukjes DNA aan elkaar te koppelen tot een nieuwe functie.

Omdat synthetische biologie zo’n breed vakgebied is, is het ook erg interdisciplinair. Ingenieurs, biologen, scheikundigen, informatici en sociale wetenschappers werken samen om nieuwe toepassingen te vinden voor bijvoorbeeld de landbouw, de geneeskunde of de biotechnologie. Te denken valt aan het ontwerpen van systemen voor de productie van schone brandstoffen, organismen die tumoren kunnen herkennen en opruimen of het herontwerpen van planten zodat ze op (schadelijke) stoffen uit de omgeving kunnen reageren.

Op het gebied van antibioticaresistentie is met behulp van synthetische biologie veel te winnen. Door nieuwe stukken DNA in te brengen bij bacteriën of virussen krijgen deze organismen ineens andere functies. Wellicht kunnen ze dan nieuwe, sterkere antibiotica produceren, zijn ze in staat om schadelijke bacteriën op een andere manier uit te schakelen of lukt het om schadelijke bacteriën veel eerder te detecteren.

**De zoektocht naar nieuwe antibiotica**

Natuurlijke antibiotica zijn complex en divers. Vandaar dat het erg moeilijk is om deze medicijnen synthetisch na te maken. Synthetische biologie biedt een alternatief. Door het toevoegen van nieuwe stukken DNA gaan organismen stoffen maken die ze van nature niet maken. En misschien zitten daar wel hele goede antibiotica tussen.

*Natuurlijke genen herschrijven*

Natuurlijke antibiotica worden gemaakt door organismen uit onze leefomgeving. In het DNA van deze organismen liggen genen die coderen voor de productie van antibacteriële stoffen. Die genen liggen opgeslagen in clusters. Wetenschappers kunnen in die clusters willekeurig veranderingen aanbrengen in de hoop dat een organisme nieuwe stoffen gaat produceren. Dit komt min of meer neer op gokken. Met synthetische biologie wordt het mogelijk om genen in de clusters gericht aan te passen. Dit gaat het makkelijkst door de clusters af te breken en ze daarna stap voor stap weer op te bouwen. Dan is het bijvoorbeeld mogelijk om nieuwe genen aan een cluster toe te voegen of ‘slapende’ genen (stukken DNA die in de natuurlijke situatie niet gebruikt worden) wakker te maken. Deze aanpak heeft wel een beperking. Natuurlijke genclusters zijn niet voor niets op een bepaalde manier samengesteld. Door het aanbrengen van veranderingen gaat de hoeveelheid product die het organisme kan maken vaak achteruit.

*Nieuwe aangrijpingspunten voor medicijnen*

Ieder medicijn, en dus ook ieder antibioticum, heeft zijn eigen doelwit (target). Het doelwit is het aangrijpingspunt dat het medicijn gebruikt om bacteriële cellen te onderscheiden van de cellen van de gastheer. Synthetische biologie kan helpen om nieuwe doelwitten te vinden. Om dat voor elkaar te krijgen doen wetenschappers onderzoek aan ‘minimale genomen’. Welke genen heeft een bacterie minimaal nodig om te kunnen overleven? Een nieuw medicijn zou de functie van deze essentiële genen kunnen blokkeren. Zonder essentiële genen zal een bacterie niet lang overleven. Deze aanpak is met name interessant om toe te passen bij bacteriën die ongevoelig zijn voor de gangbare antibiotica.

**Alternatieven voor antibiotica**

Micro-organismen doen er alles aan om ongevoelig te worden voor de medicijnen die wij gebruiken. Het is niet zeker dat wetenschappers voldoende nieuwe antibiotica kunnen vinden om resistentie voor te blijven. Het is daarom verstandig om de blik nu al te verwijden en op zoek te gaan naar alternatieven. Ook hierbij kan synthetische biologie een rol spelen.

*Probiotica: opsporen en vernietigen*

De antibiotica die we op dit moment gebruiken werken niet echt specifiek. Ze vallen een heleboel bacteriën aan, waaronder de bacteriën die ons juist helpen om gezond te blijven. Met synthetische biologie is het mogelijk om deze ‘goede’ bacteriën zo aan te passen dat ze hun ‘slechte’ soortgenoten kunnen opsporen en vernietigen. Dit is bijvoorbeeld geprobeerd bij een ziekteverwekkende *Pseudonomas* bacterie, de veroorzaker van veel infecties aan de urinewegen. *Pseudonomas* produceert zelf kleine anti-bacteriële eiwitten (peptiden). De bacterie gebruikt deze peptiden in contact met soortgenoten. Wetenschappers hebben de genen die coderen voor deze peptiden geplaatst in een onschuldige *E. coli* bacterie. Het uiteindelijke doel is dat de *E. coli* bacterie *Pseudonomas* op afstand kan herkennen, ernaar toe beweegt en dan pas de anti-bacteriële peptiden los laat. Op die manier wordt het mogelijk om *Pseudonomas* specifiek aan te vallen met zijn eigen wapens.

*Bacteriofagen*

Een bacteriofaag is een klein virus dat van nature bacteriën infecteert en hun machinerie gebruikt om zichzelf te vermenigvuldigen. Bacteriofagen werken erg specifiek. Ze kunnen meestal maar één soort bacterie aanvallen. Bacteriofagen kunnen op twee manieren gebruikt worden. Namelijk voor de directe behandeling van bacteriële infecties (antibacteriële fagen) of om de effectiviteit van bestaande antibiotica te verbeteren.

Antibacteriële fagen richten zich op het doden van een ziekteverwekker, iets wat sommige bacteriofagen van nature al heel goed kunnen. Het probleem is wel dat bacteriën vaak met elkaar samenleven in gemengde gemeenschappen (biofilms). In een biofilm zijn individuele bacteriën beschermd tegen bijvoorbeeld antibiotica of een aanval van het afweersysteem. Daarom hebben wetenschappers geprobeerd bacteriofagen uit te rusten met de genen die coderen voor een enzym dat in staat is de biofilm af te breken. Deze bacteriofagen slaagden erin om biofilms te doen afnemen en beschermde cellen bloot te leggen. Nadeel van deze aanpak is nog wel dat de bacteriën giftige stoffen afgeven op het moment dat ze doodgaan. Dit kan een ongewenste afweerreactie veroorzaken.

Bacteriofagen zijn ook geschikt om genetisch materiaal naar een bacterie over te brengen, zonder deze direct te doden. Daarvan wordt gebruik gemaakt bij het opnieuw gevoelig maken voor bestaande antibiotica. Op het moment dat antibiotica DNA-schade aanrichten, schakelt de bacterie over op een SOS-respons. Wetenschappers hebben bacteriofagen uitgerust met LexA3, een onderdrukker van dit SOS-signaal. Op die manier was het mogelijk om resistente *E. coli* bacteriën weer gevoelig te maken voor drie typen antibiotica. Probleem blijft wel dat bacteriën ook ongevoelig kunnen worden voor infectie met een bacteriofaag.

Hoe ver is de ontwikkeling van bacteriofagen op dit moment? Daarover is meer te lezen in het artikel ‘Virussen: een goed alternatief voor antibiotica?’

**Betere diagnostiek**

Zowel bij nieuwe antibiotica als bij alternatieven blijft resistentie op de loer liggen. Het blijft dus belangrijk om deze medicijnen niet onnodig te gebruiken. Goede diagnostiek is daarbij onmisbaar. Een goede diagnostische test moet antwoord geven op vier vragen:

1. Wordt de infectie veroorzaakt door een bacterie of een virus?
2. Als het een bacterie is, van welk type is die dan?
3. Is de bacterie resistent tegen bestaande antibiotica?
4. Is de bacterie wel gevoelig voor andere medicijnen?

Diagnostische tests die er nu zijn, kunnen deze vragen grotendeels wel beantwoorden. Maar het duurt vaak enkele dagen voordat de uitslag bekend is en behandeling (wel of niet met het juiste medicijn) is dan meestal al gestart.

Synthetische biologie kan helpen om diagnostiek bij infecties te versnellen. Zo hebben wetenschappers geprobeerd om de complete machinerie voor het aflezen van DNA op papier te vriesdrogen. Op het papier bevindt zich een RNA-schakelaar. Binnen die schakelaar ligt een bindingsplek voor het ribosoom. Als RNA (en dat kan bijna ieder stukje RNA zijn) aan de schakelaar bindt, komt de bindingsplek vrij. Het ribosoom kan zich dan ook binden en beginnen met de productie van eiwitten. Afhankelijk van die eiwitproductie krijgt het papier een bepaalde kleur.

Met deze methode konden wetenschappers binnen een dag onderscheid maken tussen twee typen *Ebola* virussen, beide afkomstig van een uitbraak in 2014.

**Conclusie**

Synthetische biologie kan bijdragen aan het bestrijden van antibioticaresistentie. Veel voorbeelden staan nog ver van de kliniek, maar het onderzoeksveld wordt steeds populairder. Doordat het aflezen van DNA niet meer zo duur is en het aanpassen van DNA steeds een stapje verder gaat, vallen in de toekomst echt toepassingen van synthetische biologie te verwachten.