

## Bacteriën bestrijden met bacterievirussen

### De droom van Félix d'Herelle

*De Academische Boekengids* 32, april 2002, pp. 9-10.

**De rond 1940 ontwikkelde antibioticumtherapie is duidelijk over haar hoogtepunt heen. Dit opent nieuwe kansen voor de al bijna vergeten faagtherapie - het gebruik van bacterievirussen als geneesmiddel tegen allerlei bacterieziekten. Hoewel de ervaringen sceptisch stemmen, propageren sommige wetenschapsbeoefenaars de faagtherapie weer als alternatief voor antibiotica.**

Schadelijke bacteriën bestrijden met bacterievirussen, de faagtherapie in het dagelijks spraakgebruik, is als strategie ontwikkeld door Félix d'Herelle (1873-1949). De carrière van deze gedreven onderzoeker, zoon van een Frans-Canadese vader en een Nederlandse moeder, is opvallend omdat hij zonder academische opleiding de wetenschappelijke top bereikte. Hij was in hoge mate een 'self made' onderzoeker, wiens opleiding bestond uit praktijkscholing in het familiebedrijf dat zich bezig hield met de productie van vruchtensiroop. Als 'vreemde' in de academische wereld heeft hij het niet makkelijk gehad, vooral ook omdat hij de gevestigde wetenschappelijke orde meermaals bruuskeerde. Over d'Herelle schreef William C. Summers in 1999 een biografie met de titel *Félix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology*(1).

Met de moleculaire biologie had d'Herelle, anders dan de titel van zijn biografie doet vermoeden, geen enkele band. Hij verwierf vooral bekendheid als de (betwiste) ontdekker van de bacterievirussen, die ook wel 'bacteriofagen' of kortweg 'fagen' worden genoemd, en door het op therapie gerichte onderzoek dat hij met deze organismen deed. De bacterievirussen werden, ruim dertig jaar na hun ontdekking, als onderzoeksobjecten gebruikt door de grondleggers van de moleculaire biologie. Aan het eind van zijn leven werd d'Herelle gewaar dat 'zijn' bacterie-virussen werden gebruikt door wetenschapsbeoefenaars die een nieuw licht wierpen op de biologie, zoals de latere Nobelprijswinnaars Luria en Delbrück, maar hij toonde geen interesse voor deze 'nieuwlichterij'. D'Herelle had, behalve het onderzoeksobject, niets met de moleculair biologen gemeen. We mogen rustig aannemen dat Summers, of anders zijn uitgever, de verkoop van de biografie heeft willen stimuleren door de term moleculaire biologie op een gekunstelde manier in de titel te verwerken. D'Herelle, die over de hele wereld heeft gezwoven, was ook een korte tijd in Leiden aangesteld, waar hij zich goed thuis voelde. In Leiden kreeg hij bovendien in 1924 een eredoctoraat. Op grond van dat eredoctoraat, zijn enige academische graad, gaf hij zich later in Egypte uit voor 'medical doctor' en kreeg hij een positie die eigenlijk uitsluitend voor artsen was bedoeld. Een eredoctoraat uit Leiden doet kennelijk wonderen!

### De faagtherapie

In het boek is gedetailleerd beschreven hoe d'Herelle heeft geprobeerd de bacterievirussen te gebruiken als geneesmiddel tegen allerlei bacterieziekten. Hij heeft zich met hart en ziel ingezet om een effectieve faagtherapie te ontwikkelen. Terugblikkend wordt over die therapie algemeen geoordeeld dat het een onbetrouwbaar en weinig effectief middel is om bacteriën uit te schakelen. Toch zijn er altijd weer mensen die ondanks dit uitgesproken sceptisch oordeel de faagtherapie propageren als strijdmiddel. De faagtherapie van d'Herelle werd rond 1940, in een stadium dat nog werd gezocht naar erkenning voor deze manier van bacteriebestrijding, volledig verdrongen door de veel effectievere antibioticumtherapie. Op dit moment is die therapie echter duidelijk over haar hoogtepunt heen. Het overdadig gebruik, soms zelfs misbruik van antibiotica heeft geleid tot het probleem dat steeds meer organismen resistent zijn geworden. Op grond daarvan wordt door sommige wetenschapsbeoefenaars de bijna vergeten faagtherapie weer gepropageerd. Kunnen we echt iets verwachten van de faagtherapie als alternatief voor de antibioticumtherapie, of gaat het om een illusie?

Toen d'Herelle in 1914 ontdekte dat er organismen zijn die zich ten koste van bacteriën vermeerderen, was hij mogelijk niet de eerste. De Engelsman Frederick Twort wees een paar jaar eerder in een publicatie op het bestaan van zulke organismen. Als het er echter om gaat wie als eerste heeft doorzien wat die organismen precies doen met de bacteriën, dan was dat onbetwist Félix d'Herelle. Hij gaf de organismen ook de suggestieve naam 'bacteriofaag', letterlijk 'bacterie-eter'. Wie in het laboratorium aan een groeiende bacteriecultuur, die zich manifesteert als een troebele suspensie, geschikte bacterievirussen toevoegt, ziet de troebelheid in een paar uur helemaal verdwijnen. De bacteriën worden volledig opgegeten door de bacterievirussen die zich ten koste van die bacteriën vermeerderen. D'Herelle, als praktisch ingesteld onderzoeker, heeft bij dat beeld van de snel verdwijnende bacteriesuspensie ongetwijfeld gedacht aan een toepassing. Zouden de bacterie-eters niet gebruikt kunnen worden om schadelijke bacteriën uit te schakelen, met name de bacteriën die bij mens of dier ziekten veroorzaken?

De grote kracht van d'Herelle was dat hij zijn gedrevenheid koppelde aan een goed gevoel voor een praktische aanpak van problemen. Alvorens te dromen over faagtherapie ging hij, en dat siert hem,

onderzoek doen bij patiënten die geteisterd werden door bacteriële infecties. Bij patiënten die bezig waren te herstellen van een infectie vond hij bacterievirussen die de infectieuze bacterie konden vernietigen. Hij concludeerde dat in het lichaam een natuurlijke strijd plaatsvond tussen de bacterie en het belagende bacterievirus. Soms, zo veronderstelde d'Herelle, hield de bacterie stand (en bezweek de patiënt) maar soms kon het virus de bacterie bedwingen en genas de patiënt. Met name die gedachtegang inspireerde d'Herelle bacterievirussen bij patiënten te injecteren om de ziekteverwekkers uit te schakelen. D'Herelle wist dat de bacterievirussen buitengewoon selectief zijn in hun gastheerkeuze: zij vallen de cellen van mens, plant of dier niet aan, en binnen de wereld van de bacteriën zijn ze ook erg kieskeurig. Het beeld van de bacterievirussen als wondermiddel ontwikkelde zich snel. Stel u maar voor: een geneesmiddel met een bijsluiter waarop staat dat er geen bijwerkingen zijn, dat het middel alleen schade toebrengt aan de ziekteverwekkende bacteriën en dat het de bacteriën die in ons lichaam een nuttige of verzorgende rol vervullen met rust laat. Bovendien een geneesmiddel dat, eenmaal in het lichaam van de patiënt gebracht, zich verder ontwikkelt en zich net als de verwekker (en vaak samen met de verwekker) kan verspreiden van mens tot mens. Toch werd de droom over het genezende bacterievirus in de tijd van d'Herelle geen werkelijkheid, hoewel hij en zijn volgers wel positieve resultaten van de faagtherapie hebben gepubliceerd. D'Herelle moest echter vaststellen dat de therapie meestal alleen dan werkte als er onmiddellijk na de besmetting mee werd gestart. Wanneer de infectie al enigermate was voortgeschreden, was het effect van de therapie niet of nauwelijks aantoonbaar. Onderzoekers buiten de school van d'Herelle hadden vaak moeite om de positieve resultaten te reproduceren. De therapie riep meer vragen dan antwoorden op, zodat de toepassing vrijwel volledig van het toneel verdween toen zich nieuwe wondermiddelen in de vorm van antibiotica aandienen.

Met onze huidige kennis kunnen we een aantal problemen van de faagtherapie ook wel begrijpen. De interactie van een bacterievirus met de bacterie begint met een toevallige botsing van de twee en wordt gevolgd door de binding van het virus aan een specifieke receptor op het oppervlak van de bacteriecel. Het genetisch materiaal van het virusdeeltje komt vervolgens in de bacterie terecht, waarna de bacterie ten gronde gaat aan het zich ontwikkelende virus. Bij de eerste interacties gaat het in de therapie al vaak fout. De infecterende bacterie verschuilt zich soms in weefselcellen van mens of dier en is daardoor onbereikbaar voor de virussen die de therapeut toedient. Heel vaak hebben de bacteriën zich bovendien omringd met slijmlagen waardoor de receptoren voor het bacterievirus afgeschermd zijn. Op grond van dat soort inzichten wordt algemeen gedacht dat faagtherapie in de praktijk vaker niet dan wel zal werken. Waar men nog wel perspectief in ziet, is het inzetten van bacterievirussen om huidwonden te behoeden voor infecties. In zo'n wondplek is de bereikbaarheid van bacteriën voor de bacterievirussen goed genoeg. De observatie dat bacterievirussen bij de patiënt vooral aangetroffen worden in de herstelfase wijst erop dat de bacterievirussen een afgeslagen vijand opruimen, veeleer dan dat ze bacteriën aanpakken op het moment dat de infectie hoogtij viert.

### **Terug in de belangstelling**

Het eerste serieuze hernieuwde onderzoek aan faagtherapie dateert van 1982. Met name de onderzoeksgroep van H.W. Smith in Engeland (2) heeft geprobeerd om bacteriële infecties bij landbouwhuisdieren met bacterievirussen te bestrijden. Die onderzoekers waren zich goed bewust van eerdere mislukkingen, maar meenden dat de gegroeide inzichten en de technische mogelijkheden om grote hoeveelheden virussen te produceren en in te zetten, redenen waren om met nieuw elan aan de slag te gaan. Ook dit nieuwe onderzoek laat zien dat bacterievirussen in principe gebruikt kunnen worden om bij dieren bacteriële infecties te bestrijden. Opnieuw bleken echter de marges voor de therapie erg smal. De aanwezigheid van bacterievirussen op het moment dat de besmetting plaatsvindt is heilzaam, maar bestrijding van gevorderde infecties bleek ook nu weer dubieus.

In Oost-Europa, waar d'Herelle heeft gewerkt, wordt de faagtherapie nog steeds gekoesterd en gepraktiseerd. Bij mensen wordt de therapie overigens altijd in combinatie met antibioticumtherapie toegepast, waardoor het a priori moeilijk is om bij positieve resultaten te beoordelen wat nu echt geholpen heeft. Het onderzoek aldaar onttrekt zich bovendien aan een kritische evaluatie omdat het uitsluitend in instituutrapporten wordt gepubliceerd. Een documentaire over de praktijk van de faagtherapie in Tbilisi (Georgië) door de VPRO op ons beeldscherm gebracht als aflevering van Noorderlicht, gaf een romantisch en dramatisch, maar in ieder geval uiterst ongenueanceerd beeld over de faagtherapie. De kijker wordt voorgespiegeld dat daar in Georgië in de handen van hardwerkende, zich wegcijferende onderzoeksters de oplossing voor al onze infectieproblemen ligt. De grote macht van de farmaceutische industrie in het rijke westen, die zich manifesteert in wereldwijde complotten, schermt ons echter af van het heil van de faagtherapie, zo luidt de boodschap. Bovendien hebben de Georgiërs geen kans om hun heilzaam gelijk te bewijzen, omdat ze te kampen hebben met geldgebrek en ondeugdelijke apparatuur. In de documentaire duikt een rijke Amerikaan op die tijdens een van zijn vele luchtreizen in het tijdschrift *Discover* leest over de heroïsche inspanningen daar in Georgië. Hij stopt, vanuit een geroerd gemoed, een deel van zijn geld in het onderzoek in Tbilisi. Als blijkt dat er niet snel winst gemaakt wordt, trekt hij zijn geld weer terug en laat de onderzoeksters teleurgesteld en verweesd achter. Het effect van de film was onmiddellijk merkbaar: een zomergaste bij de VPRO liet stukken van de documentaire zien en verbond daaraan, tot tranen toe bewogen, de oproep om het onderzoek in Georgië te steunen. Er is inmiddels in ons land een Stichting Bacteriofagen die de faagtherapie hier wil propageren. Opmerkelijk is dat de faagtherapie door de aanhangers van d'Herelle wordt voorgesteld als een natuurlijk en dus mooi bestrijdingsmiddel en de antibioticumtherapie als een chemische en dus verwerpelijke oorlogsvoering, en dat terwijl ook de antibiotica voortkomen uit de natuur.

Het lijkt er inmiddels op dat de faagtherapie, in een vorm die d'Herelle en zijn volgelingen niet direct voor ogen stond, nieuwe kansen kan krijgen. In die nieuwe vorm wordt niet het bacterievirus als geneesmiddel ingezet, maar wordt er een aan het bacterievirus ontleend bacteriedodend enzym gebruikt. In een metafoor: in plaats van een giftige slang op je vijand los te laten, gebruik je de gifstof zelf. In de virusontwikkeling zoals die in de bacterie plaatsvindt is de finale stap dat het virus een enzym maakt die de bacteriecel van binnenuit oplost, waarna de in de cel gevormde virusdeeltjes vrijkomen. Deze specifieke enzymen die de bacteriewand oplossen, kun je biotechnologisch produceren en, als waren het antibiotica, gebruiken om bacteriën uiteen te laten vallen (3). Zulke aan het bacterievirus ontleende enzymen lijken geschikte middelen om in te zetten tegen bacterie-infecties. De suggestieve naam voor deze nieuwe hulpmiddelen luidt 'enzybotics'. Ik denk dat d'Herelle, praktische man als hij was, deze ontwikkeling zou hebben toegejuicht. Voor zijn navolgers, die de faagtherapie als een geloofsovertuiging koesteren, ben ik daar niet zo zeker van.

#### Noten

1. Summers, William C., *Félix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology*. New Haven and London: Yale University Press 1999, 230 p.
2. Smith, H.W. and M.B. Huggins (1982), *J. Gen. Microbiology* 128:301-18.
3. Nelson, D., L. Loomis and V.A. Fischetti (2001), *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98:4107-12.

**Wiel Hoekstra** is hoogleraar Algemene microbiologie, Universiteit Utrecht.