



# Synthetische peptiden voor de bestrijding van resistente bacteriën in brandwonden

F. van Wijck\*

**Hoewel antibiotica van onschatbare waarde blijven voor het bestrijden van infecties bij patiënten met brandwonden, er zijn alternatieven nodig voor die bacteriën die antibioticaresistent zijn geworden. Een synthetische variant van een menselijk bacteriedodend peptide lijkt een oplossing te kunnen bieden.**

De ontwikkelingen in de brandwondenzorg hebben ertoe geleid dat inmiddels ook patiënten met derdegraads verbrandingen over een groot deel van het lichaamsoppervlak kunnen overleven. 'Dit werpt heel nieuwe vragen op voor behandelaars', zegt Peter Nibbering, onderzoeker bij de afdeling Infectieziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). 'Het zijn niet langer de brandwonden zelf, maar de infecties die de patiënt erdoor kan oplopen die de grootste uitdaging vormen voor behandelaars. Een infectie of kolonisatie zorgt ervoor dat het niet mogelijk was om transplantaat of donorhuid op de wond te plaatsen, je blijft dus met een open wond zitten en dat maakt de patiënt erg kwetsbaar. Is de bacterie die de infectie veroorzaakt resistent voor antibiotica, of wordt de infectie niet goed behandeld, dan wordt het genezingsproces ernstig vertraagd met als bijkomend nadeel dat zich na herstel veel meer littekenweefsel ontwikkelt. En komt de bacterie in de bloedbaan van de patiënt, dan kan een sepsis optreden en kan de patiënt overlijden. Dit komt gelukkig slechts in een paar procent van de wondpatiënten voor en is niet specifiek voor brandwonden, maar het is wel een reëel risico.'

## Peptiden als mogelijke oplossing

De resistentie voor antibiotica is een steeds groter probleem aan het worden. 'Laat er geen misverstand over bestaan', zegt hij, 'antibiotica hebben enorm veel goeds gedaan in de geneeskunde en dat doen ze nog steeds. Antibiotica scheppen door het reduceren van het aantal bacteriën een belangrijke voorwaarde voor wondherstel. Het punt is alleen dat antibioticaresistentie wereldwijd een steeds groter probleem aan het worden is.' Onderzoekers van het LUMC zochten samenwerking met de Nederlandse Brandwonden Stichting, de Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland, het VUmc en het bedrijf Madam Therapeutics om tot een oplossing voor dit probleem te komen. Volgens Nibbering kan die oplossing zitten in peptiden. Hij vertelt: 'We weten al heel lang dat mensen beschikken over eiwitten en

peptiden (kleine eiwitten) die bacteriën kunnen doden, maar met de komst van antibiotica, zoals penicilline, ging de focus in onderzoek toch vooral hiernaar omdat ze effectief zijn en eenvoudig te produceren. Pas in de jaren zestig begonnen onderzoekers weer interesse in die antibacteriële eiwitten en peptiden te tonen. Ze ontdekten toen dat die ook in insecten en andere dieren voorkomen. Een verwonde pad bijvoorbeeld die in een modderpoel vol bacteriën wordt geplaatst, wordt niet ziek als gevolg van infecties en de wond geneest omdat zijn huid antibacteriële peptiden gaat uitscheiden. Nu de toepassing van antibiotica onder druk staat, komt veel meer aandacht voor bacteriedodende peptiden.'

## Synthetische variant

De onderzoekers maakten diverse synthetische varianten van een menselijk peptide, die effectiever toepasbaar zijn. 'Beschouw peptiden als een kralenketting van aminozuren die aaneen geregen zijn, vervang verschillende kralen door andere kralen en je hebt een nieuw peptide', legt hij uit. 'Ze vormen een alfahelix, zoals het DNA dat ook doet. De peptide-helix is speciaal omdat de helix aan de ene kant positief geladen is en aan de andere kant neutraal. Op deze vorm kan het peptide zich goed hechten aan de wand van de bacteriën. Door deze hechting zijn de peptiden in staat de bacterie te doden.'

*Het punt is alleen dat antibioticaresistentie wereldwijd een steeds groter probleem aan het worden is*

Voor het laboratoriumonderzoek met deze synthetische peptiden is gebruikgemaakt van 3D-wondinfectiemodellen die ontwikkeld zijn bij de afdeling Dermatologie van het LUMC. Nibbering legt uit: 'De opperhuid en de lederhuid van een donorhuid worden in het laboratorium van elkaar

gescheiden, waarna huidcellen afzonderlijk worden geïsoleerd en opgekweekt. Vervolgens zaaien we de cellen, fibroblasten, uit de lederhuid in een collageenlaag, waarop in een later stadium de keratinocyten uit de opperhuid worden gezaaid. Daarna wordt het 'huidmodel' uit de kweekvloeistof getild, waardoor de keratinocyten blootgesteld worden aan de lucht. Hierdoor ontwikkelen deze huidmodellen zich tot gewone huid waarin alle levende lagen aanwezig zijn. Op deze huidmodellen creëren we een brandwond en vervolgens worden bacteriën in deze wond gebracht. Plaatsen we het natuurlijke menselijke peptide in de wond, dan neemt de hoeveelheid bacteriën met negentig procent af. Brengen we de synthetische peptidevariant er op aan, dan neemt het aantal bacteriën af van tien miljoen naar duizend, wat even effectief is als de toepassing van antibiotica bij gevoelige bacteriën. Echter, werken we met bacteriën die resistent zijn voor antibiotica, dan blijkt de synthetische peptidevariant heel effectief, terwijl de antibiotica niet meer werken.'

### Van kweekschaaltje naar mens

Maar zoals gezegd, deze ontwikkeling bevindt zich nog in de laboratoriumfase. 'Wat we wel al hebben gedaan inmiddels', vertelt Nibbering, 'is onderzoek op huid afkomstig van de huidbank. Ook hierop hebben we dezelfde procedure toegepast en ook hierop blijkt de synthetische peptidevariant werkzaam te zijn. Dit is hoe dicht we nu bij de mens zijn.' Wat is de vervolgstap? 'De veiligheid en echte effectiviteit van deze peptide is alleen in vivo vast te stellen', zegt Nibbering. 'De eerste vervolgstap is dus die veiligheid, maar ook de effectiviteit in vivo te onderzoeken. Mensen die naar aanleiding van het in februari verspreide persbericht over ons onderzoek belden of ze al voor behandeling in aanmerking konden komen, hebben we dus moeten teleurstellen. Het komende jaar zullen we besteden aan dit onderzoek. En als dat positief uitpakt, kunnen we met een goed verhaal naar de medisch-ethische commissie stappen om goedkeuring aan te vragen voor tests op mensen. Maar daadwerkelijke toepassing in de klinische praktijk zal nog jaren op zich laten wachten. Hoeveel jaar is altijd moeilijk te voorspellen natuurlijk, een tegenslag kan jaren uitstel betekenen, maar 2020 lijkt me een realistische inschatting.'

### Vervolgonderzoek nodig

Er is namelijk ook nog ander onderzoek nodig. Nibbering legt uit: 'De synthetische peptiden die we hebben gevonden hebben mogelijk invloed op het immuunsysteem van de mens. Dit moeten we nader onderzoeken. Ook moeten we zeker weten dat gedoseerde toepassing van peptiden niet tot resistentie leidt. We hebben al vastgesteld dat bacteriën niet resistent worden voor onze synthetische peptide. En in onderzoek hebben we ook vastgesteld dat de bacteriën na toepassing van die synthetische peptide

niet resistent zijn geworden voor het natuurlijke peptide in ons lichaam. Het tast dus de natuurlijke afweer van de mens niet aan.' Nader onderzoek moet ook nog worden gedaan naar de optimale dosering van de synthetische peptiden. 'Er is dus nog een heel traject te doorlopen', zegt Nibbering, 'en dat is uiteraard kostbaar. We zijn dan ook heel blij dat we via het Ministerie van Economische Zaken in aanmerking zijn gekomen voor een subsidie die bedoeld is om publieke en private samenwerking te bevorderen. Maar we hebben beslist nog andere financieringsbronnen nodig. De industrie stapt normaliter pas in als de effectiviteit in de mens eenmaal is aangetoond. Dan is het meeste onderzoekswerk dus al gedaan.'

### Toepassing in een gel

Verder wordt onderzocht wat de best toepasbare toedieningsvorm is. Nibbering vertelt: 'We hebben diverse zalven en gels onderzocht waarin peptiden het best bacteriën kunnen doden. Op basis hiervan zijn we uiteindelijk uitgekomen bij een gel, omdat de bacteriedodende werking van het peptide hierin kon worden aangetoond en de gel goed op de wond toe te passen is. Bovendien is het koel, wat in relatie tot het type wond een prettige eigenschap is. Het zou mooi zijn als we gel aan een verband kunnen koppelen, om het aanbrengen van de gel op de wond minder pijnlijk te maken. En we onderzoeken nog hoe lang de peptide-bevattende gel actief blijft, want hoe langer dit is, hoe minder vaak het verband verwisseld hoeft te worden. Verder zoeken we nog naar mogelijkheden om peptiden toe te passen voor het aanpakken van bacteriën die dieper in de wond zitten. Het interessante van het lichaamseigen bacteriedodend peptide, LL-37 genaamd, dat aan de basis ligt van het synthetische peptide, is dat meerdere functies in het menselijk lichaam heeft, onder andere een positief effect op wondgenezing. Via specifieke receptoren heeft het effect op de vorming van nieuwe bloedvaten naar de wond. In Zweden heeft al onderzoek plaatsgevonden naar het bewerkstelligen van wondgenezing bij beenulcera op basis van dit peptide. Dat blijkt te werken. Het meeste onderzoek om moleculen toe te passen in relatie tot wonden heeft betrekking op de antibacteriële toepassing, maar naast Zweden vindt ook in Canada en Zwitserland onderzoek plaats naar toepassing in de wondgenezing.' Uiteindelijk zal de toepassing van de synthetische peptide dan ook breder zijn dan alleen voor brandwonden, verwacht Nibbering. 'Wonden en infecties gaan vaker samen', zegt hij.

\* Frank van Wijck is freelance journalist