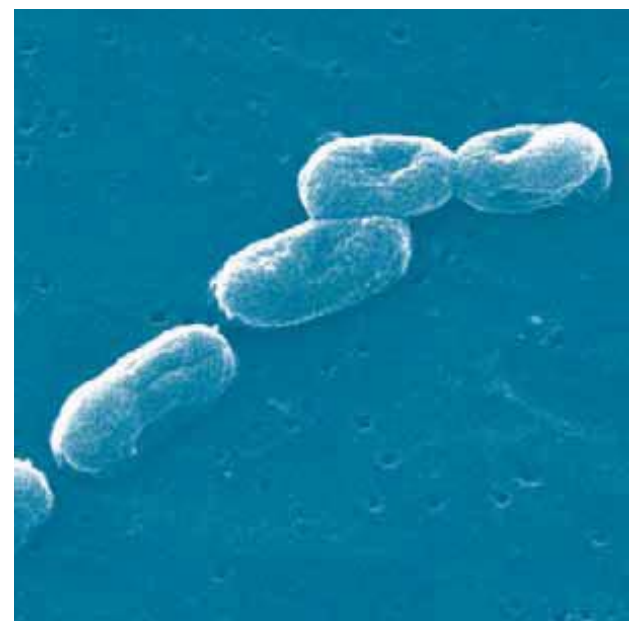
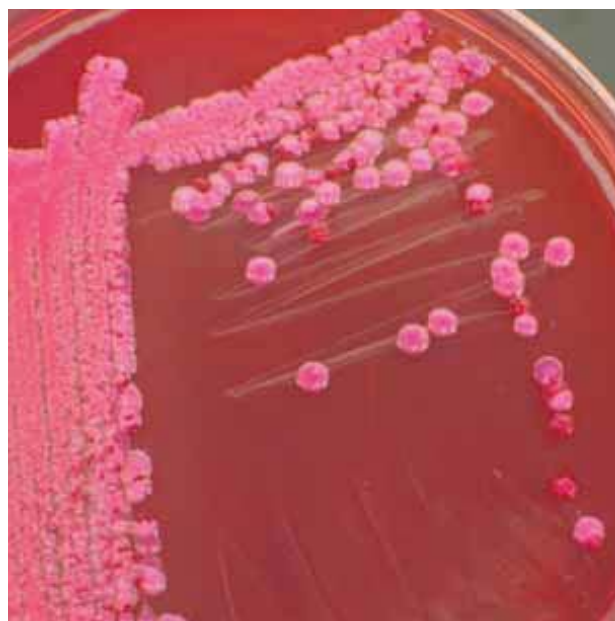
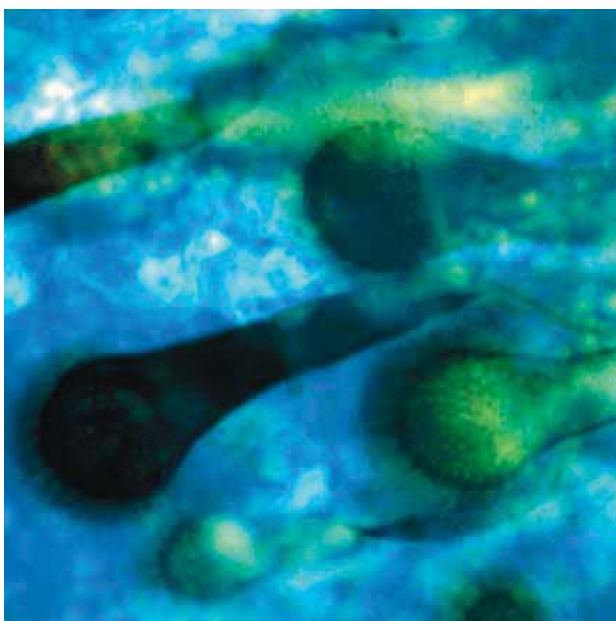


Sinds de jaren zeventig vinden artsen steeds vaker ziektekiemen bij mensen die volgens de leerboeken alleen planten aanvallen. Wageningse plantenwetenschappers onderzoeken de stille invasie van deze *cross kingdom jumpers*.

door WILLEM KOERT, foto's LEERSTOELGROEP FYTOPATHOLOGIE



Van links naar rechts: *Aspergillus fumigatus*, *Enterobacter*, *Burkholderia cepacia*, *Madurella mycetomatis*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Staphylococcus aureus*.

‘In verzwakte mensen kunnen ziekteverwekkers zich aanpassen aan de humane fysiologie’

Er zijn legio ziekten die mensen van dieren kunnen krijgen’, zegt dr. Bart Thomma van de leerstoelgroep Fytopathologie. ‘HIV komt oorspronkelijk van apen, en waar vogelgriep uitbreekt worden soms ook mensen besmet. Het menselijk organisme

lijkt nu eenmaal op dat van dieren. Maar ons organisme is anders dan dat van planten. Het idee dat ziektekiemen van planten kunnen overspringen op mensen stuit veel onderzoekers daarom tegen de borst. Toch gebeurt het. En volgens onze literatuurstudie gebeurt het zelfs verrassend vaak.’

Thomma is co-auteur van een reeks recente publicaties over pathogenen die over de grote scheidslijnen tussen de levende organismen kunnen springen, en niet zijn gebonden aan één van de zeven grote groepen levende organismen die biologen onderscheiden. Koninkrijken, heten die. Dieren vormen zo’n koninkrijk, net als planten, schimmels en bacteriën.

Sinds de jaren zeventig vinden artsen bij mensen steeds vaker ziektekiemen die normaliter organismen uit een ander koninkrijk besmetten. *Cross kingdom jumpers*, noemen onderzoekers ze, of kortweg *jumpers*. In een overzichtartikel dat binnenkort verschijnt in FEMS Microbiological Reviews noemen de Wageningers er tientallen.

‘De menselijke populatie is aan het veranderen’, verklaart Thomma. ‘Door de medische vooruitgang blijven er nu mensen in leven die een halve eeuw geleden zouden zijn overleden aan hun infecties. Daar zitten veel mensen bij met een immuunsysteem dat niet meer goed werkt. HIV- of kankerpatiënten bijvoorbeeld, of mensen met een auto-immuunziekte, of mensen die een transplantatie hebben ondergaan en immunoremmers moeten gebruiken om afstoting van hun nieuwe orgaan te voorkomen.’

Die groep patiënten vormt een potentiële kweekbodem voor nieuwe ziekten die zo de kans krijgen om zich aan te passen aan een nieuwe gastheer. De ziekteverwekkers kunnen zich uitselcteren en muteren tot ziektekiemen die ook mensen met een gezond immuunsysteem kunnen vellen.

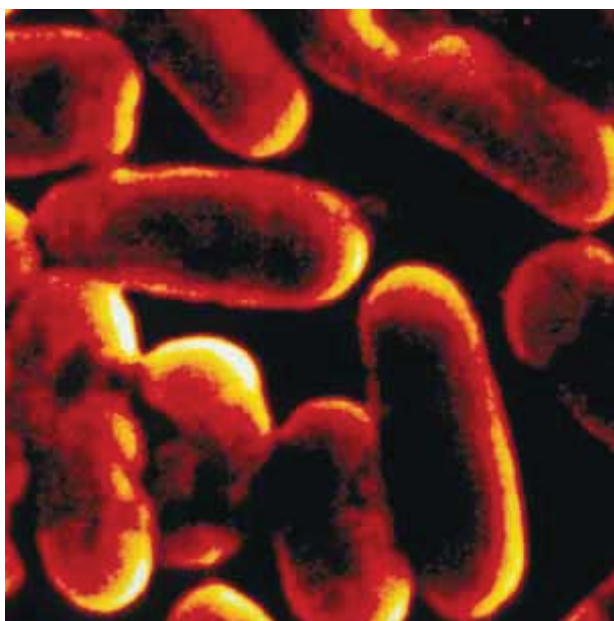
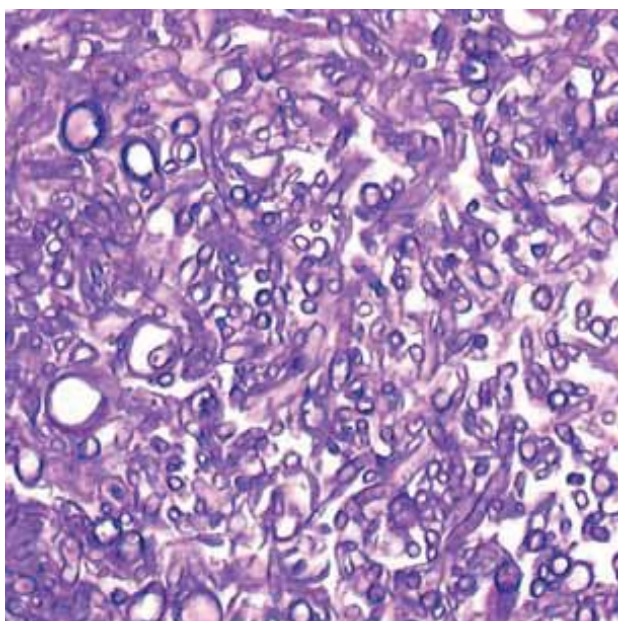
KNOLROT

Artsen beschrijven de ziekten vaak als ‘opportunistische infecties’, vertelt dr. Peter van Baarlen, de eerste auteur van het overzichtsartikel in FEMS. Van Baarlen promoveerde enkele jaren geleden in Wageningen, maar werkt nu bij het Nijmeegse Center for Molecular and Biomolecular Informatics. ‘Deze ziektekiemen komen bijvoorbeeld via een wondje in het lichaam van iemand met een aangetast immuunsysteem’, zegt hij. ‘Of ze komen via de lucht. Een bekend voorbeeld is de bacterie *Burkholderia cepacia*. Plantenwetenschappers kennen hem als de veroorzaker van knolrot bij uien, maar artsen vinden hem steeds vaker in de longen van mensen met taaislijmziekte.’ Een ander voorbeeld is de bacterie *Pseudomonas aeruginosa*, volgens de medische literatuur één van de eerste *cross kingdom jumpers* die werd ontdekt.

Jumpers zijn wetenschappelijk maagdelijk terrein. Onderzoekers hebben nog nooit eerder systematisch naar deze categorie pathogenen gekeken. ‘Medici en plantenwetenschappers praten weinig met elkaar’, verklaart projectleider Thomma. ‘Ze bezoeken andere congressen en lezen andere tijdschriften. Soms gaven ze dezelfde ziektekiem een verschillende naam. De bacterie die plantenwetenschappers *Erwinia* noemden, was bij medici bekend als *Enterobacter*. Daarom viel het niemand op hoe vaak ziektekiemen overspringen van planten naar mensen.’

Wat de tientallen jumpers die de Wageningers opdiepten uit de literatuur, met elkaar gemeen hebben is hun

ENGE ZIEKTEN UIT HET PLANTENRIJK



aanpassingsvermogen. 'Ze functioneren bij buitentemperaturen, maar ook bij de lichaamstemperatuur van zoogdieren', zegt hij. 'De schimmel *Aspergillus fumigatus* functioneert zelfs het beste bij 37 graden. Bij die temperatuur leggen de meeste andere schimmels het loodje. Kennelijk is die schimmel al in verre gaande mate aanpast.'

Een ander probleem is ijzer. Pathogenen hebben ijzer nodig voor hun stofwisseling. In planten is veel ijzer aanwezig, in dieren niet. Het ijzer is bovendien gebonden aan organische moleculen die, anders dan bij planten het geval is, door het lichaam reizen. Cross kingdom jumpers hebben mechanismen ontwikkeld om toch ijzer te bemachtigen. Ze maken bijvoorbeeld eiwitjes die het ijzer lospeuteren uit hun transportmoleculen.

Een derde eigenschap is dat veel jumpers celwanden kapot kunnen maken door de afgifte van enzymen of metabolieten met een grote activiteit. De weglekkende celvloei stof voorziet de ziekteverwekkers vervolgens van voedingsstoffen.

GEREEDSCHAPPEN

Bovendien hebben veel jumpers moleculaire gereedschappen die een breed scala aan immuunsystemen kunnen afremmen. De bacterie *P. aeruginosa* maakt bijvoorbeeld het gif exotoxine A en het enzym phospholipase C aan, die het immuunsysteem bij zowel mensen als insecten platleggen. De schimmel *A. fumigatus* gebruikt daarvoor helvolic acid.

Ondanks dat aanpassingsvermogen vinden artsen de meeste bekende jumpers vooral bij mensen met een slecht werkend immuunsysteem. 'Je weet natuurlijk niet of dat zo blijft', zegt Bart Thomma. 'Doordat de pathogenen steeds meer menselijke gastheren met een gemankeerd immuunsysteem vinden, krijgen ze nu ook de kans om zich aan de humane fysiologie aan te pas-

sen. De pathogenen kunnen muteren tot organismen die zich thuis voelen in de menselijke fysiologie.' In Afrika maakt een jumper, die al goed is aangepast aan mensen, jaarlijks duizenden slachtoffers. Het is de schimmel *Madurella mycetomatis*, vertelt prof. Alex van Belkum van het Erasmus Medical Center, de medische partner van de Wageningse plantenwetenschappers. 'In Afrika veroorzaakt *M. mycetomatis* de ziekte mycetoma', zegt Van Belkum. 'Het is geen veel voorkomende ziekte als malaria of tbc, maar hij is wel degelijk desastreus.'

De wetenschappelijke kennis over mycetoma is gering. De schimmel veroorzaakt in de eerste stadia bulten. 'Als je die operatief verwijdert en antibiotica gebruikt is de aandoening nog goed te behandelen', zegt Van Belkum. 'Maar als mensen ermee blijven rondlopen, groeit de schimmel verder. Aangetaste ledematen worden dikker, botten lossen op en de schimmel maakt een netwerk van kanaaltjes door het aangetaste deel, waardoor de nieuwe generatie schimmels weer als korrels naar buiten komt. In dat stadium kunnen artsen alleen nog maar de aangetaste ledematen amputeren.'

Waar *M. mycetomatis* precies vandaan komt was lange tijd onbekend. Met moleculaire technieken ontdekte de groep van Van Belkum twee jaar geleden dat de schimmel algemeen voorkomt in de bodem van de streken waar de ziekte voorkomt. De onderzoekers vonden de schimmel ook op de doornen van de acacia's. Waarschijnlijk vindt de ziekteverwekker via schrammen of splinters zijn weg naar mensen. De slachtoffers van deze ziekte gebruiken overigens geen immuunremmers, maar hebben waarschijnlijk wel een minder goed werkend immuunsysteem. Dat ontdekte de groep van Van Belkum toen het de genen van tweehonderd patiënten vergeleek met die van een niet-geïnfecteerde controlegroep. Als de cellen van de

patiënten worden geïnfecteerd maken ze afwijkende hoeveelheden interleukine-8 aan, een eiwit dat afweerreacties oproept.

MEDICIJNEN

Van Belkum en de Wageningers hopen dat hun gezamenlijke project tot meer leidt dan de identificatie van een nieuwe groep organismen die de mensheid beïnvloedt. Ze denken dat planten medische wetenschappers op het spoor kunnen zetten van nieuwe medicijnen.

'Er zijn meer overeenkomsten tussen de manier waarop humane pathogenen mensen infecteren en waarop plantaardige pathogenen planten infecteren', zegt Thomma. 'Dat betekent dat plantenwetenschappers en medici van elkaar kunnen leren.'

In gezamenlijke experimenten kijken de Wageningers en de Rotterdammers nu of ze ziektekiemen kunnen onderzoeken via planten. 'We doen proeven met verschillende stammen van de bacterie *Staphylococcus aureus*', zegt Van Belkum. 'De ene stam is gevaarlijk, de andere niet. We hebben arabidopsisplanten besmet met beide stammen, en kijken hoe het immuunsysteem van de planten daarop reageert. Omdat we van zowel *S. aureus* als arabidopsis het volledige genoom kennen, kunnen we hopelijk zien hoe de plant en de ziektekiem interacteren. Misschien ontdekken we zo de achilleshiel van de *S. aureus*.'

Ook met andere ziektekiemen lopen zulke experimenten. 'Het is ondenkbaar dat je zulke proeven op mensen uitvoert', zegt Van Baarlen. 'Op proefdieren kan het natuurlijk wel, maar om ethische redenen willen we dierproeven zoveel mogelijk beperken. Als je dit soort experimenten op planten kan uitvoeren, is dat een uitkomst.' <