

Schildpadden, krokodillen en slangen, heemeesters van de toekomst?

Carlos Voogdt

Slangen, schildpadden en andere reptielen zijn van nature vrij ongevoelig voor infecties met bacteriën. Voor mensen vormen bacteriële infecties echter nog altijd een groot probleem. Aan de Universiteit Utrecht wordt onderzoek gedaan rondom de vraag: wat zijn de mechanismen waarmee reptielen zich beschermen tegen bacteriën en wat kunnen wij daarvan leren in onze eigen strijd met ziekmakende micro-organismen?



Bepaalde eiwitten in het bloed van *Alligator mississippiensis* kunnen meer soorten bacteriën doden dan vergelijkbare eiwitten in het bloed van mensen. (Foto: M. Gilbert)

Reptielen bewonen de aarde al meer dan 330 miljoen jaar. Gedurende deze periode heeft deze diersoort bijzondere eigenschappen ontwikkeld om te overleven tussen verschillende planten, dieren en micro-organismen. Eén van deze eigenschappen kan mogelijk een belangrijke rol gaan spelen in de globale strijd tegen infectieziekten veroorzaakt door pathogene (ziekmakende) bacteriën. Vergeleken met bijvoorbeeld de mens, lijken reptielen namelijk vrij ongevoelig te zijn voor infecties met bacteriën.

Infecties met bacteriën zijn nog altijd een probleem

Infecties met pathogene bacteriën vormen een grote bedreiging voor de gezondheid van mens en dier. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie overleden in 2014 meer dan 1,5 miljoen mensen aan tuberculose en bacteriële longontsteking. Bacteriën kunnen bestreden worden met antibiotica maar wereldwijd overmatig en onzorgvuldig gebruik van antibiotica leidt ertoe dat sommige bacteriën resistent

worden tegen deze geneesmiddelen. De opkomst van antibiotica-resistentie onder bacteriën spoort wetenschappers aan om continu op zoek te zijn naar nieuwe behandelingen of medicijnen om bacteriële infectieziekten de baas te blijven.

Het afweersysteem biedt bescherming tegen infecties

Een van de strategieën om nieuwe behandelingen of medicijnen te ontwikkelen is door het afweersysteem van dieren te bestuderen. Het afweersysteem is een complexe samenstelling van organen, cellen en moleculen dat zodanig is geëvolueerd, dat dieren weerstand kunnen bieden tegen schadelijke micro-organismen. Wanneer een dier geïnfecteerd raakt met een bacterie moet het afweersysteem de bacterie eerst waarnemen. Dit waarnemen gebeurt via zogenoemde receptoren (herkennings-eiwitten) die aanwezig zijn op bepaalde cellen. Als de receptoren een bacterie waarnemen, worden de cellen geactiveerd en op hun beurt starten de cellen de activatie van het afweersysteem.





Een receptor van *Anolis carolinensis* is beter in het herkennen van een bacterie die ernstige ontstekingen veroorzaakt dan de menselijke variant van deze receptor. (Foto: M. Gilbert)

Activatie van het afweersysteem kan vervolgens leiden tot koorts, de productie van antilichamen en het vrijkomen van speciale eiwitten die bacteriën doden. Deze eiwitten, maar ook andere moleculen van het afweersysteem, verschillen per diersoort, omdat ze afgestemd zijn op de specifieke micro-organismen waarmee de diersoort in aanraking komt. Wetenschappers zien het afweersysteem van dieren daarom als een potentiële bron van nieuwe moleculen voor onderzoek naar nieuwe middelen tegen infectieziekten.

Het afweersysteem van reptielen als inspiratiebron

Reptielen zijn net als veel andere dieren gevoelig voor virussen. Maar wat opvalt is dat reptielen niet vaak ziek worden van bacteriën. Denk bijvoorbeeld aan varanen of krokodillen die rottende karkassen eten zonder ziek te worden. Ook wordt regelmatig gemeld dat reptielen bacteriën bij zich dragen die erg gevaarlijk kunnen zijn voor mensen, maar die geen ziekte veroorzaken in de dieren zelf (voorbeelden zijn de bacteriën *Salmonella* en *Campylobacter* (Gilbert *et al.*, 2014)). Waarom reptielen minder gevoelig zijn voor bacteriële infecties dan mensen is niet goed onderzocht, maar waarschijnlijk speelt het afweersysteem van de dieren hierin een belangrijke rol.

Er is relatief weinig bekend over het afweersysteem van reptielen. Toch zijn er al interessante ontdekkingen gedaan die erop wijzen dat hun afweersysteem bijzonder is. Zo heeft onderzoek aan de Amerikaanse alligator (*Alligator mississippiensis*, zie foto) uitgewezen dat bepaalde eiwitten in het bloed van dit dier meer soorten bacteriën kunnen doden dan vergelijkbare eiwitten in het bloed van mensen (Merchant *et al.*, 2006). Ander onderzoek aan de geel-zwarte Banded Krait (slang, *Bungarus fasciatus*) heeft een klein eiwit aan het licht gebracht dat zeer effectief is in het doden van bacteriën. Dit eiwit lijkt muizen te kunnen beschermen tegen een infectie met *Salmonella* (Xia *et al.*, 2015).

In Utrecht wordt het afweersysteem van reptielen onderzocht

Aan de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht wordt ook onderzoek gedaan naar het afweersysteem van reptielen. Onlangs heeft de afdeling Infectiebiologie aangetoond dat een receptor van een anolis (*Anolis carolinensis*, zie foto) beter is dan de menselijke variant van deze receptor, in het herkennen van de bacterie *Pseudomonas aeruginosa* (Voogdt *et al.*, 2016). Deze bacterie komt zowel voor bij reptielen als bij mensen en kan ernstige ontstekingen veroorzaken. Dit resultaat suggereert dat in vergelijking met mensen, de anolis eerder kan reageren op

binnendringende *Pseudomonas*-bacteriën en zo een infectie kan voorkomen. Momenteel wordt vergelijkbaar onderzoek gedaan aan het afweersysteem van de geelwang schildpad (*Chrysemys picta*). Dergelijk onderzoek biedt nieuwe inzichten in het afweersysteem van reptielen, die stukje bij beetje onthullen waarom reptielen zo weinig last hebben van bacteriële infecties. Wellicht kunnen zulke inzichten ter inspiratie dienen om bacteriële infecties bij mens en dier ook in de toekomst te blijven bestrijden.

Onderzoek naar het afweersysteem van reptielen is ook in het belang van de dieren zelf. Verrijking van de kennis over reptielen kan de waardering voor deze dieren doen stijgen en de aandacht voor het behoud van biodiversiteit ondersteunen. Ook voor reptielen geldt immers: bekend maakt bemind.

Summary

Turtles, crocodiles and snakes - healers of the future?

Bacterial infections are still a major threat to human health. Reptiles, however, appear to be relatively insensitive to infections caused by bacteria. It is presumed that reptiles have an extraordinary immune system that protects the animals from harmful bacteria. At the University of Utrecht in the Netherlands, research is being carried out into the molecular mechanisms of the reptile immune system to try to understand how these animals protect themselves. This may lead to discoveries that can be of use in our battle against harmful bacteria.

Literatuur

- Gilbert, M.J., M. Kik, A.J. Timmerman, T.T. Severs, J.G. Kusters, B. Duim, & J.A. Wagenaar, 2014. Occurrence, Diversity, and Host Association of Intestinal *Campylobacter*, *Arcobacter*, and *Helicobacter* in Reptiles. *PLoS One* 9.
- Merchant, M.E., N. Leger, E. Jerkins, K. Mills, M.B. Pallansch, R.L. Paulman & R.G. Ptak, 2006. Broad spectrum antimicrobial activity of leukocyte extracts from the American alligator (*Alligator mississippiensis*). *Veterinary Immunology and Immunopathology* 110, 221–228.
- Voogdt, C.G.P., L.I. Bouwman, M.J.L. Kik, J.A. Wagenaar & J.P.M. van Putten, 2016. Reptile Toll-like receptor 5 unveils adaptive evolution of bacterial flagellin recognition. *Scientific Reports* 6, 19046.
- Xia, X., L. Zhang & Y. Wang, 2015. The antimicrobial peptide cathelicidin-BF could be a potential therapeutic for *Salmonella typhimurium* infection. *Microbiological Research* 171, 45–51.

Carlos Voogdt

Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Afdeling Infectiebiologie
c.voogdt@uu.nl

