

University of Groningen

## Polymicrobiële infecties

de Vos, M G J; de Visser, J A G M; Rossen, J W A; Zwaan, B J

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

de Vos, M. G. J., de Visser, J. A. G. M., Rossen, J. W. A., & Zwaan, B. J. (2018). Polymicrobiële infecties: Ecosystemen met bijzondere eigenschappen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 162, [D2224]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/polymicrobiele-infecties-ecosystemen-met-bijzondere-eigenschappen>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## ZORG

# Polymicrobiële infecties: ecosystemen met bijzondere eigenschappen

Marjon G.J. de Vos, J.A.G.M. (Arjan) de Visser, John W.A. Rossen en Bas J. Zwaan

**Bacteriën leven vaak samen in complexe gemeenschappen. Inzicht in deze microbiële ecosystemen is essentieel om ingrijpen mogelijk te maken als deze ecosystemen leiden tot ziekte. Bacteriën reageren niet alleen op invloeden van de gastheer, maar beïnvloeden ook elkaar, wat mogelijk verstrekkende gevolgen heeft voor het verloop van de ziekte. Hier beschrijven we dat klinische isolaten in een polymicrobiële infectie kunnen worden beschouwd als ecosystemen. Vaak hebben deze ecosystemen eigenschappen die de isolaten in afzondering niet hebben; zo kunnen ze virulenter zijn of resistenter tegen antibiotica. We benadrukken daarom dat ook voor infecties geldt: het geheel is meer dan de som der delen.**

**E**en infectie bevat vaak meerdere soorten bacteriën.<sup>1</sup> Deze bacteriën leven hier samen in microbiële ecosystemen. Net als andere organismen, reageren microben op veranderingen in hun omgeving, zoals een wisselende voedselbeschikbaarheid of de aanwezigheid van antibiotica. Bacteriën reageren niet alleen op invloeden van de gastheer, maar beïnvloeden ook elkaar en dat kan potentieel verstrekkende gevolgen hebben voor het verloop van de ziekte of infectie. Dit is bijvoorbeeld het geval als interacties tussen bacteriën leiden tot dysbiose,<sup>2</sup> of als infecties niet goed kunnen worden behandeld door een verminderde gevoeligheid voor antibiotica.

De vraag hoe klinische bacteriën uit een polymicrobiële infectie met elkaar omgaan en op welke wijze ze bijdragen aan een infectie, is dus relevant voor onze gezondheid. Belangrijker nog, hoe beïnvloeden dergelijke gemeenschappen het succes van de behandeling van infecties? Op dit moment is dit een open vraag, zonder directe handelconsequenties, omdat het onderzoek hiernaar nog in de kinderschoenen staat.

We beschrijven in dit artikel enkele gangbare hypothesen voor de vorming van microbiële ecosystemen.<sup>3</sup> Hoewel deze hypothesen elkaar niet uitsluiten en er nog veel andere open vragen zijn, onderschrijven ze het belang van de interacties tussen bacteriën. Deze interacties vóór, tijdens en na een infectie zijn dus essentieel voor het verloop van die infectie en mogelijk bepalen ze vervolgens de waarschijnlijkheid van nieuwe infecties.

## VORMING VAN MICROBIËLE ECOSYSTEMEN

De huidige hypothesen voor de vorming van microbiële ecosystemen zijn:

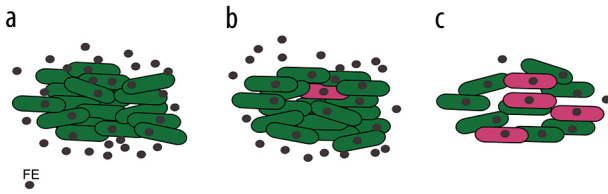
- Het klassieke perspectief: microbiële gemeenschappen vormen zich volgens regels die gedictieerd worden door het lokale milieu, zoals het beschikbare voedsel, de pH en de temperatuur.<sup>4,5</sup>
- Kolonisatiegeschiedenis: bacteriesoorten die het eerst aanwezig zijn, veranderen de fysisch-chemische omgeving ('niche') en bepalen daarmee welke andere bacteriën eveneens stabiel kunnen leven in dit ecosysteem.<sup>3</sup>
- In-situ-evolutie: het vormen van gemeenschappen is een continu proces, waarin zowel de niches als de 'bacteriële bewoners' voortdurend veranderen. Zowel

Wageningen Universiteit, Laboratorium van Erfelijkheidsleer, Wageningen.

Dr.ir. M.G.J. de Vos, microbioloog en eco-evolutiebioloog (tevens: Rijksuniversiteit Groningen, GELIFES); prof.dr. J.A.G.M. de Visser, evolutionair geneticus; prof.dr. B.J. Zwaan, evolutiebioloog. Rijksuniversiteit Groningen-UMCG, afd. Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen.

Dr. J.W.A. Rossen, medisch moleculair microbioloog.

Contactpersoon: dr.ir. M.G.J. de Vos (m.g.j.de.vos@rug.nl).



**FIGUUR 1** Ecologische interacties tussen bacteriën kunnen de virulentie en gevoeligheid voor antibiotica beïnvloeden. (a) *Pseudomonas aeruginosa* (groen) produceert ijzervangende moleculen (FE). Deze moleculen helpen om de longen van patiënten met cystische fibrose, waarin de ijzerconcentratie laag is, te koloniseren. (b) Door mutaties in het DNA van *P. aeruginosa* kunnen er mutanten (paars) ontstaan die deze ijzervangende moleculen niet hoeven te produceren, maar er wel gebruik van kunnen maken. (c) Deze *P. aeruginosa*-mutanten kunnen zich daardoor relatief snel vermeerderen. Omdat wild-type *P. aeruginosa* de ijzervangende moleculen voor de gehele populatie moet produceren, zal de populatie als geheel minder snel groeien dan een populatie zonder mutanten, waardoor de virulentie afneemt.

nieuwe als oude ‘bewoners’ kunnen gevormde niches bezetten.<sup>6</sup>

Hieronder bespreken we enige bevindingen die deze hypothesen ondersteunen aan de hand van cystische fibrose en urineweginfecties (UWI’s), en hun relevantie voor deze polymicrobiële ecosystemen.

#### EERSTE HYPOTHESE: HET LOKALE MILIEU

Volgens de eerste hypothese, die van het klassieke perspectief, is het milieu van essentieel belang voor de vorming van een ecosysteem; het bepaalt waar een organisme kan leven. *Escherichia coli* en de genera *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* en *Staphylococcus* maken deel uit van het commensale bacteriële repertoire in de darmen, maar in een andere omgeving, de urinewegen, kunnen zij verantwoordelijk zijn voor UWI’s. Bij gezonde jonge mensen, vooral vrouwen, worden UWI’s met name veroorzaakt door *E. coli*. Het is bekend dat *E. coli* zich kan handhaven in de darm en in de urinewegen.<sup>7</sup> In polymicrobiële UWI’s kunnen *E. coli* en *Proteus mirabilis* samenleven, omdat ze andere nutriënten gebruiken om te groeien.<sup>8</sup> Ze bezetten dus elk een andere niche binnen de urinewegen.

#### TWEDE HYPOTHESE: KOLONISATIEGESCHIEDENIS

Bacteriën kunnen ook elkaars groei beïnvloeden door de uitscheiding van nutriënten en andere stoffen. Zo creëren bacteriën niches voor elkaar, wat bepaalt of en welke bacteriesoort zich kan vestigen (tweede hypothese).

Een lage ijzerconcentratie beperkt bijvoorbeeld de groei van bacteriën in het menselijk lichaam. *Pseudomonas aeruginosa* produceert echter ijzervangende moleculen

in de longen van patiënten met cystische fibrose, die helpen bij de ijzerinname in de ijzerarme omgeving van de long (figuur a). Dit ijzermetabolisme speelt mogelijk een belangrijke rol in de interactie tussen *P. aeruginosa* en *Staphylococcus aureus*, die vaak aanwezig zijn in de longen van deze patiënten.<sup>9</sup> *P. aeruginosa* kan het ijzer wegvangen voor *S. aureus*, waardoor de laatste slechter in de populatie kan binnendringen en de long dus slechter kan koloniseren.

Vervolgens kunnen in de bestaande *P. aeruginosa*-populatie mutanten van deze bacterie ontstaan die deze ijzervangende moleculen niet produceren, maar er wel gebruik van kunnen maken (figuur b). Deze mutanten kunnen wél in deze populatie binnendringen, waardoor zij dus de voordelen van de daar aanwezige ijzervangende moleculen genieten, zonder de ‘kosten’ van de productie van deze moleculen te betalen.<sup>10</sup> Doordat deze *P. aeruginosa*-‘valsspeler-mutanten’ beslag leggen op de middelen van de gehele *P. aeruginosa*-populatie, groeit de populatie als geheel minder (figuur c). Infecties met zowel ‘valspelers’ als producenten zijn daardoor minder virulent dan infecties waarin alleen producenten aanwezig zijn.<sup>10</sup> Interacties tussen bacteriën zijn ook belangrijk voor bacteriële groei in urinewegen. Zo kan *Enterococcus faecalis* de groei van *E. coli* bevorderen via de uitscheiding van bepaalde metabolieten die ook een rol spelen in het ijzermetabolisme.<sup>11</sup> *E. faecalis* moduleert hiermee de niche van *E. coli*. Verder kunnen interacties tussen verschillende bacteriën die in een UWI aanwezig zijn, de stabiliteit van het UWI-ecosysteem bepalen.<sup>12</sup> Dit gebeurt bijvoorbeeld door nutriënten-competitie als verschillende soorten dezelfde nutriënten consumeren, of juist door ‘cross-feeding’, wanneer de ene bacteriesoort nutriënten consumeert die een andere soort uitscheidt. Bacteriële interacties kunnen op deze manier bepalen welke bacteriën waar koloniseren en hoe goed ze er overleven, en kunnen zo dus het verloop van infecties beïnvloeden.

#### DERDE HYPOTHESE: EVOLUTIE

De derde hypothese gaat uit van de veronderstelling dat niches niet constant zijn. Ze kunnen veranderen door de evolutie van aanwezige bacteriën of door een verandering in de omgeving, bijvoorbeeld door behandeling met antibiotica. Als niches veranderen, kan dit een effect hebben op de mate waarin bacteriën een gastheer koloniseren. Na het beëindigen van de antimicrobiële therapie krijgt tot wel 50% van de patiënten met een UWI een recidief.<sup>13</sup> Dit kan worden veroorzaakt door zowel al aanwezige als nieuwe bacteriën. *E. coli* kan zich hebben schuilgehouden in of onder de epitheelcellen, waardoor deze bacterie niet gevoelig is voor antibiotica, of ze infecteert de urinewegen opnieuw vanuit de darmen. Daarnaast kunnen

*E. coli*-stammen die zijn geïsoleerd uit een polymicrobiële UWI, zich beter hechten aan de blaasepitheelcellen.<sup>14</sup> Verder faciliteert *E. faecalis* een *E. coli*-UWI door het inhiberen van een gedeelte van het immuunsysteem, zoals werd aangetoond in een muismodel.<sup>15</sup>

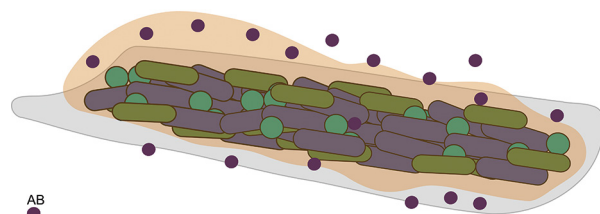
Ook gisten kunnen betrokken zijn bij polymicrobiële infecties. *E. faecalis* en de gist *Candida albicans* beïnvloeden bijvoorbeeld elkaars virulentie.<sup>16</sup> Dus ecologische interacties tussen micro-organismen uit verschillende biologische rijken kunnen eveneens een rol spelen in een polymicrobiële infectie. Een beter begrip van interacties tussen de bewoners in deze microbiële gemeenschappen en tussen die gemeenschappen en de gastheer is dus niet alleen relevant vanuit ecologisch, maar juist ook vanuit medisch oogpunt.

#### BACTERIËLE INTERACTIES EN ANTIBIOTICABEHANDELING

Elk van bovengenoemde hypothesen speelt mogelijk niet alleen een rol in de vorming en het verloop van polymicrobiële infecties, maar ook in de effectiviteit van antibiotica. Bacteriële interacties in polymicrobiële infecties kunnen de gevoeligheid van bacteriën voor antibiotica veranderen. Zo blijken bacteriën van polymicrobiële UWI's elkaars tolerantie voor antibiotica te kunnen beïnvloeden volgens een nog onbekend mechanisme.<sup>12</sup>

Verder breken sommige resistente bacteriën antibiotica af.<sup>17</sup> Door de lokaal verlaagde concentratie van het antibioticum kunnen andere bacteriën die in principe gevoelig zijn voor dit antibioticum, toch overleven.<sup>18</sup> Bovendien kunnen bacteriën door signaalmoleculen van andere bacteriën worden aangezet om biofilms te vormen, bijvoorbeeld op katheters. Zo'n biofilm, een gemeenschap van verschillende bacteriesoorten ingebed in een matrix van suikerpolymeren, biedt bacteriën eveneens bescherming tegen antibiotica (figuur 2).

Als de groei van bacteriën in mindere mate wordt belemmerd door antibiotica, is er een grotere kans dat deze bacteriën uiteindelijk ook genetisch resistent worden, wat de behandeling nog verder bemoeilijkt. Een recent voorbeeld betreft resistentie tegen ampicilline. *E. coli*-bacteriën, waaronder een enteropathogene stam (EPEC), werden in vitro blootgesteld aan dit antibioticum.<sup>19</sup> Door het vertragen van hun groeitempo werden deze stammen



**FIGUUR 2** Een biofilm van een polymicrobiële populatie, bijvoorbeeld op een katheter, heeft een extracellulaire laag die de cellen beschermt tegen invloeden van buitenaf, zoals antibiotica (AB).

eerst tolerant, waarna genetische resistentie volgde. Daarnaast kunnen bacteriën resistent worden door opname van mobiele genetische elementen die resistentiegenen bevatten, zoals plasmiden afkomstig uit andere bacteriën.<sup>20</sup>

#### CONCLUSIE

Polymicrobiële infecties hebben op meerdere manieren een belangrijk effect op onze gezondheid. De hypothese is dat ecologische processen een rol spelen bij de vorming en handhaving van deze polymicrobiële infecties. Naast de invloeden vanuit de gastheer, is de microbiële context belangrijk voor de vorming en het verloop van een bacteriële infectie. Deze microbiële context is waarschijnlijk ook belangrijk voor interventies, zoals antibiotische behandeling. Het is daarom klinisch relevant om problemen als virulentie en antibioticumresistentie te gaan beschouwen vanuit een ecologisch en evolutionair perspectief.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 13 december 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2018;162:D2224

[KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D2224](http://www.ntvg.nl/D2224)

#### LITERATUUR

- Brogden KA, Guthmiller JM, Taylor CE. Human polymicrobial infections. *Lancet*. 2005;365:253-5.
- De Steenhuisen Piters WAA, Huijskens EGW, Wyllie AL, et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients. *ISME J*. 2016;10:97-108.
- Walter J, Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:411-29.
- Kassen R, Rainey PB. The ecology and genetics of microbial diversity. *Annu Rev Microbiol*. 2004;58:207-31.
- Cavender-Bares J, Kozak KH, Fine PV, Kembel SW. The merging of community ecology and phylogenetic biology. *Ecol Lett*. 2009;12:693-715.

- 6 Emerson BC, Gillespie RG. Phylogenetic analysis of community assembly and structure over space and time. *Trends Ecol Evol.* 2008;23:619-30.
- 7 Chen SL, Wu M, Henderson JP, et al. Genomic diversity and fitness of *E. coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection. *Sci Transl Med.* 2013;5:184ra60.
- 8 Alteri CJ, Himpsl SD, Mobley HLT. Preferential use of central metabolism in vivo reveals a nutritional basis for polymicrobial infection. *PLOS Pathog.* 2015;11:e1004601.
- 9 Barnabie PM, Whiteley M. Iron-mediated control of *Pseudomonas aeruginosa*-*Staphylococcus aureus* interactions in the cystic fibrosis lung. *J Bacteriol.* 2015;197:2250-1.
- 10 Harrison F, Browning LE, Vos M, Buckling A. Cooperation and virulence in acute *Pseudomonas aeruginosa* infections. *BMC Biol.* 2006;4:21.
- 11 Keogh D, Tay WH, Ho YY, et al. Enterococcal metabolite cues facilitate interspecies niche modulation and polymicrobial infection. *Cell Host Microbe.* 2016;20:493-503.
- 12 De Vos MGJ, Zagorski M, McNally A, Bollenbach T. Interaction networks, ecological stability, and collective antibiotic tolerance in polymicrobial infections. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:10666-71.
- 13 Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:259-68.
- 14 Croxall G, Weston V, Joseph S, Manning G, Cheetham P, McNally A. Increased human pathogenic potential of *Escherichia coli* from polymicrobial urinary tract infections in comparison to isolates from monomicrobial culture samples. *J Med Microbiol.* 2011;60(Pt 1):102-9.
- 15 Tien BYQ, Goh HMS, Chong KKL, et al. *Enterococcus faecalis* promotes innate immune suppression and polymicrobial catheter-associated urinary tract infection. *Infect Immun.* 2017;85. pii: e00378-17.
- 16 Cruz MR, Graham CE, Gagliano BC, Lorenz MC, Garsin DA. *Enterococcus faecalis* inhibits hyphal morphogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Infect Immun.* 2013;81:189-200.
- 17 Salverda ML, De Visser JA, Barlow M. Natural evolution of TEM-1  $\beta$ -lactamase: experimental reconstruction and clinical relevance. *FEMS Microbiol Rev.* 2010;34:1015-36.
- 18 Sorg RA, Lin L, van Doorn GS, et al. Collective resistance in microbial communities by intracellular antibiotic deactivation. *PLOS Biol.* 2016;14:e2000631.
- 19 Levin-Reisman I, Ronin I, Gefen O, Braniss I, Shoshitashvili N, Balaban NQ. Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. *Science.* 2017;355:826-30.
- 20 Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science.* 1992;257:1064-73.