

# Pientere bacteriën

Toen **Edze Westra** zijn carrière begon, mocht hij werken aan een pas in bacteriën ontdekt immuunsysteem – nu een groot onderwerp.

door Jop de Vrieze

**Er was een moment** waarop de wetenschappelijke toekomst van Edze Westra er helemaal niet zo rooskleurig uitzag. Hij was in 2006 vol goede moed voor een promotietraject vertrokken naar het Italiaanse Bologna. Maar dat viel hard tegen.

Het niveau van onderzoek bleek bij lange na niet wat hij ervan verwacht had, het klikte helemaal niet met zijn hoogleraar, die bovendien betrokken raakte bij een fraudeschandaal op zijn lab. Het was dat zijn oud-collega Stan Brouns in zijn vakantie langskwam en zei: 'Jij moet hier weg. Wil je niet terugkomen naar Wageningen?'

Daar had Westra namelijk wél met genoegen geproefd aan de wetenschap. Als Wageningse student had hij bij terugkomst van zijn onderzoeksstage in Montreal tijdens een presentatie van zijn resultaten indruk gemaakt op hoogleraar microbiologie John van der Oost. 'Wat zijn jouw plannen,' vroeg die hem na afloop. Hij vertelde over zijn baan in Bologna, die dat najaar zou aanvangen. Van der Oost vroeg hem de vijf maanden die nog in het verschiet lagen in Wageningen te overbruggen. 'We werken aan iets nieuws en intrigerends. Het heet CRISPR.'

Het was voor de eerste keer dat Westra die term hoorde, die staat voor *'clustered regularly interspaced short palindromic repeats'*. Er waren nog maar een paar artikelen over verschenen. Voor het eerst leek aangetoond dat bacteriën niet alleen over een aangeboren immuunsysteem beschikken, maar ook over een slim, adaptief immuunsysteem, dat vergelijkbaar is met het immuunsysteem dat in het menselijk lichaam specifieke indringers herkent en onschadelijk maakt. Westra ging met twee collega's, Stan Brouns en Mattijs Jore, aan de slag om de werking van het systeem te ontrafelen. *Westra*: 'Die vijf maanden waren de beste in mijn onderzoekscarrière. We deden elke dag proeven waar van alles uitkwam, bijna altijd iets nieuws. Aan het einde van elke dag zaten we samen naar de data te kijken. Hoe werkt dit nou? Wat zegt dat?'

Niet lang na dat gesprek met Brouns in Bologna was Westra terug op het oude Wageningse nest, om verder te werken aan CRISPR-Cas (Cas staat voor *C associated proteins*). Ze identificeerden en karakteriseerden het hele complex van eiwitten dat de immuunreactie uitvoerde, en brachten in kaart hoe die reactie stap voor stap verliep. In het kort is die simpel: wanneer een bacterievirus een bacteriecel binnendringt, herkent CRISPR aan het genetisch materiaal dat het een parasiet is. Het kopieert het DNA en bouwt dat op veilige plekken in het eigen genetisch materiaal in. Dringen er weer virussen binnen, dan herkent de bacterie die hierdoor snel, en schakelt Cas in, dat aan het virus bindt en het in stukken knipt.

**Mede dankzij** het Wageningse werk is CRISPR-Cas momenteel een van de meest besproken onderwerpen in de wetenschap. Wetenschappers zijn er namelijk in geslaagd de methode te hacken en te gebruiken om de code

van het genetisch materiaal te herschrijven. Ze gebruiken daarbij het systeem om ieder gewenst stukje genetisch materiaal te herkennen en vervangen. Het aanpassen van genetisch materiaal kon al, maar met deze methode kan dat veel sneller en preciezer – al is ze nog niet foutloos. Veel onderzoek richt zich op het perfectioneren van de methode.

Bij die toepassingen ligt de interesse van Westra niet. Zijn promotieonderzoek was al weinig gericht op directe toepassingen, tijdens die periode drongen nog fundamentele vragen zich aan hem op: waarom hebben bacteriën dit immuunsysteem? En waarom hebben bacteriën niet één, maar verschillende immuunsystemen?

Om die vragen te kunnen beantwoorden, moest hij weg uit het lab in Wageningen. En dus stak hij na zijn promotie in 2013 het Kanaal over naar het lab van professor Angus Buckling aan de Universiteit van Exeter. Een gewaagde stap, omdat hij in diens vakgebied, de evolutionaire biologie, geen enkele ervaring had. Maar ook een stap die goed uitpakte.

CRISPR-Cas bleef centraal staan in het onderzoek van Westra, maar hij vergeleek het nu met name met een ander systeem, waarbij de bacterie zijn buitenoppervlak verandert waardoor virussen niet meer naar binnen kunnen, een soort raket schild dus. Uit de experimenten bleek dat beide systemen voor- en nadelen hebben.

**'We deden elke dag proeven waar van alles uitkwam, bijna altijd iets nieuws'**

Het raket schild laat, wanneer het sterk genoeg is, de virussen niet binnen, maar schakelt ze ook niet uit. CRISPR kan dat wel, het kan zelfs in korte tijd een virus lokaal uitroeien, maar als er heel veel virussen aanwezig zijn, werkt het niet goed genoeg.

In principe zou CRISPR bij een goed functionerend schild overbodig zijn. Maar het in de lucht houden van zo'n schild kost de bacterie erg veel energie, allerlei gunstige stoffen komen ook moeilijker binnen. Dat schild is daardoor alleen gunstig als er heel veel virussen in de omgeving zijn – alle hens aan dek. CRISPR kost ook energie, maar die kosten worden pas hoog bij een grote hoeveelheid virussen. 'Het is als losse tickets versus een abonnement', zegt Westra. 'Vanaf een bepaalde hoeveelheid bezoeken wordt het lonender om voor het abonnement te kiezen.'

Als Westra iets heeft geleerd in zijn jonge carrière is het dat je nu en dan dingen moet doen die buiten je *comfort zone* liggen. Pakt dat verkeerd uit, dan kun je er altijd nog een andere draai aan geven. De volgende stap die hij hoopt te zetten is: naar buiten, de natuur in. 'Ik zou heel graag bestuderen hoe de bacteriële immuunsystemen daar werken', zegt hij. 'Hoe ik dat kan doen weet ik nog niet, maar als ik de juiste mensen bij elkaar verzamel, gaat het vast lukken.' ◆



JUSSIPUIKONEN / KNAW