

Bakteriers skjulte våben og hvordan vi kan slå tilbage

Emilie Marie Ochsner, Postdoc

LEO Foundation Center for Cutaneous Drug Delivery, Institut for Farmaci, Københavns Universitet

Når den simple infektion ikke er så simpel

Forestil dig, at du får en sårinfektion, og lægen fortæller, at den skyldes MRSA bakterier, der er modstandsdygtige over for mange af de antibiotika, vi normalt bruger. Det betyder, at en behandling, som plejer at virke, ikke længere er effektiv.

Rundt om i verden oplever stadig flere, at antibiotika ikke virker. Infektionen bider sig fast, behandlingen trækker ud, og i værste fald bliver den livstruende. Dette skyldes antibiotikaresistente bakterier, som er en af de største udfordringer for moderne medicin og står bag millioner af dødsfald verden over.

Det kan virke mystisk og uforståeligt. Hvordan kan simple bakterier overliste hele arsenalet af lægemidler, vi har udviklet gennem årtier? Svaret er, at bakterier er snu. De nærlæser vores medicinangreb og kroppens forsvar, lærer af deres fejl og opfinder nye kneb. Det viser sig, at de har skjulte våben. I min PhD-forskning har jeg kigget nærmere på et af deres mange sofistikerede tricks, nemlig udskillelsen af membranvesikler, bittesmå bobler, som bakterier sender ud som lokkemad for at narre kroppens naturlige forsvarsstoffer og lægemidler, så de mister deres kraft. Det er som at sende falske mål ud, mens bakterien gemmer sig og bliver stærkere.

Kroppens eget forsvar

Menneskekroppen er ikke forsvarsløs. Tværtimod. Vi er udstyret med en hel palette af mekanismer til at bekæmpe bakterier. Heriblandt antimikrobielle peptider, små proteinstykker som vores immunceller producerer for at beskytte kroppen. De angriber bakterier ved at punktere deres membraner, forstyrre deres signaler og hjælpe immunforsvaret med at rydde op. Det sker hurtigt og bredt, og derfor kan man kalde dem kroppens indbyggede antibiotika.

Tre af de peptider, jeg har arbejdet med, hedder LL-37, KYE28 og FYT21. De lyder som korte bilregistreringsnumre, men de er i virkeligheden naturens egne små våben. Deres styrke er, at de angriber på flere fronter på én gang. De kan ødelægge bakteriernes ydre membran, stoppe nødvendige indre processer og tiltrække hjælp fra immunforsvaret. Det gør det sværere for bakterier at udvikle klassisk resistens mod disse peptider. Derfor håber mange forskere, at disse peptider (eller forbedrede versioner af dem) kan blive fremtidens behandling mod bakterieinfektioner, enten alene eller som supplement til antibiotika.

Vesikler med bagtanker: Hvad er membranvesikler?

Forestil dig, at bakterier udsender en sværm af små sæbebobler lavet af den samme membran, de selv består af. De ligner bakterien på en prik, bare mindre. Under en infektion skyder bakterierne disse bobler afsted i massevis. Både *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), kendt fra bylder og sårinfektioner, og *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), kendt for luftvejs-, sår- og øjeninfektioner og et stort problem på hospitaler, danner membranvesikler.

Sådan hjælper vesiklerne bakterierne

Hvorfor sender bakterierne vesikler ud? Fordi vesiklerne kan binde kroppens egne peptider og klassiske lægemidler, aflede dem fra bakterierne og dæmpe immunaktiveringen. En slags afledningsmanøvre. Peptiderne går mod vesiklerne i stedet for mod bakterierne, og kroppens eget forsvar mister momentum. I mellemtiden kan bakterierne vokse videre og etablere større og tættere fællesskaber, som gør dem endnu sværere at bekæmpe.

To bakterier, samme metode

Under min PhD undersøgte jeg vesikler fra de to overordnede bakterietyper (Gram-positive og Gram-negative) og deres interaktion med tre af kroppens egne forsvarspeptider. Når *S. aureus* og *P. aeruginosa* vokser, sender de et kuld af negativt ladede, nanosmå, runde vesikler ud. Når vesiklerne mødte de tre peptider, så vi en tydelig binding. Alle tre peptider dræbte begge bakterier, men drabseffekten faldt, jo flere vesikler vi tilsatte. Vesiklerne beskyttede altså bakterierne.

Peptider kan også dæmpe immunsystemet for at forhindre overdreven inflammation, som ellers kan skade kroppens eget væv. De fungerer som immunregulatorer ved at finjustere signalstoffer, så immunresponsen bliver mere kontrolleret og målrettet. Vesiklerne kan i sig selv aktivere immunceller, men når peptiderne bandt til vesiklerne, så vi en dæmpet immunaktivering. Peptiderne mistede altså deres direkte antimikrobielle aktivitet, men havde også en immunmodulerende effekt.

Tilsammen peger det på, at vesikler fungerer som lokkemad, der binder peptider og svækker både drabseffekt og immunaktivering. Strategien ser ud til at være bevaret på tværs af to meget forskellige bakterietyper, en vigtig pointe, hvis vi vil designe behandlinger, der virker bredt.

Når peptidet skubber til vesikelproduktionen

Peptiderne er kroppens eget våben mod bakterier. Vi ved, at peptiderne kan dræbe bakterier, men hvad sker der, når bakterier møder peptider i ikke-dødelige koncentrationer, som tidligt i en infektion?

Bakterier, der levede frit svømmende i en kultur, blev udsat for lave koncentrationer af et af peptiderne. Det øgede antallet af vesikler (og den samlede mængde protein), som bakterierne udskilte for at forsvare sig. Bakterien skruer altså op for sin lokkemad, når den møder peptidet.

P. aeruginosa er ekspert i at danne beskyttende bakteriesamfund kaldet biofilm. Biofilm fungerer som en fysisk barriere, der gør bakterierne sværere at dræbe. Peptidet kunne stadig dræbe bakterierne i biofilmen, men det krævede langt højere koncentrationer end hos frit svømmende bakterier. Biofilmbakterierne øgede også deres vesikelproduktion, når de blev behandlet med et af peptiderne. Vesikler udskilt fra både peptidbehandlede og ubehandlede bakterier beskyttede bakterierne mod peptidets antibakterielle effekt.

En infektion skal forblive simpel

Antibiotikaresistens er ikke et fremtidsscenario, det er her allerede. Hver gang en behandling fejler, bliver sundhedsvæsenet endnu mere presset, patienterne bliver sygere, og risikoen for komplikationer stiger. Derfor har vi brug for nye våben og for at forstå de forsvarsmekanismer, bakterierne allerede bruger.

Membranvesikler lyder teknisk, men billedet er enkelt. Bakterier sender små lokkeduer ud for at tiltrække og neutralisere vores bedste våben. Når vi først ser det, kan vi planlægge udenom og udvikle nye lægemidler, der tager højde for disse vesikler. Det er ikke bare et akademisk puslespil, det er nøglen til, at en "simpel" infektion også i fremtiden forbliver simpel. I laboratoriet kan vi zoome ned til nanoskala, men det hele handler om mennesker af kød og blod. Om den lungesyg patient, der igen og igen får *Pseudomonas* i luftvejene. Om sårinfektioner, der ikke vil hele. Om at vinde tid og liv ved at kende modstanderens taktik. I min forskning har vi vist, at to af de mest problematiske bakterier laver den samme form for lokkemad med vesikler og dermed svækker vores naturlige forsvarspeptider. Den indsigt giver os et bedre overblik, når vi vil designe nye behandlingsmuligheder, der adresserer hele spillet og ikke kun det sidste skud på mål. Det er forskellen på at sparke hårdere og at spille klogere.

En stor del af mit PhD-liv har foregået i hvid kittel med en pipette i hånden foran store instrumenter og mikroskoper, der afslører verdener, som øjet aldrig ser. Men det mest motiverende øjeblik opstår, når en graf eller et mikroskopbillede pludselig giver mening. Når en hel kæde af observationer tegner et klart billede af, hvad bakterierne faktisk foretager sig for at overleve. Det er en blanding af ydmyghed over naturens opfindsomhed og stædighed i ønsket om at forpurre den, når den gør os syge.

Hvad er næste træk?

På overfladen kan det lyde som dårlige nyheder. Bakterier kan sende lokkemad ud, som binder vores forsvarspeptider og dæmper immunforsvaret. Men netop fordi vi kan se og måle denne mekanisme, åbner det for nye strategier.

Min forskning har givet et større indblik i, hvordan bakterier forsvare sig, når de møder kroppens egne peptider. Denne viden kan bruges i udviklingen af nye lægemidler, fordi vi nu bedre kender den modstander, vi står overfor. Vores data viser, at koncentrationer betyder noget, og at bakterier i biofilm kræver mere målrettet behandling. Det taler for præcis dosering og for levering direkte til infektionsstedet.

Bakterierne bruger også deres vesikler til transport af eget materiale. Denne mekanisme kan måske udnyttes terapeutisk. Hvis vi kan få peptider eller andre antimikrobielle midler pakket ind i bakteriernes egne vesikler, kan de fungere som en slags *trojansk hest*, der smugler vores behandling helt ind til kernen af infektionen og rammer bakterierne indefra, hvor de er mest sårbare.

Vores data viser at peptiderne har antibiofilm-aktivitet, selvom biofilmen stadig beskyttede bakterierne. Det giver håb om at specialdesigne peptider, der bedre kan trænge ind i biofilmen og overleve i infektionens hårde miljø, samtidig med at de dræber bakterierne. Denne forskning er vigtig, fordi antimikrobielle peptider er et lovende alternativ til antibiotika. Hvis vi forstår, hvordan bakterier modarbejder dem, kan vi udvikle smartere behandlinger, der ikke bare dræber bakterierne, men også overvinder deres tricks.

Mit håb er, at vi kan vende bakteriernes egen strategi imod dem og sikre, at fremtidens patienter ikke skal frygte, at en simpel infektion bliver livstruende.