

Antibiotika og antibiotika-resistente bakterier

Indledning

Antibiotika har eksisteret siden 1930'erne og har på flere måder ændret verden. Før antibiotika blev opdaget, så døde mange mennesker af infektioner såsom lungebetændelse eller sårinfektion. Opdagelsen af antibiotika i starten af 1900-tallet er faktisk en af de største medicinske opdagelser i verdenshistorien, og vi troede hermed, at vi havde vundet kampen mod bakterierne.

Desværre har vi med antibiotikas succes "sejret ad helvede til", og det har udviklet sig til et molekylært våbenkapløb mellem bakterierne og os. Et overforbrug af antibiotika til både dyr (landbrug og fødevarerproduktion) og mennesker har nemlig gjort bakterierne modstandsdygtige (=resistente) over for medicinen. Derfor er det vigtigt at forske i, både hvordan vi bremser udviklingen af resistens hos bakterier og samtidig have fokus på udvikling af nye typer af antibiotika.

Hvad er antibiotika?

Antibiotika er lægemidler, som man bruger til behandling af forskellige bakterieinfektioner hos mennesker og dyr. Antibiotika dræber eller hæmmer bakteriers vækst, men virker ikke mod virus- og svampeinfektioner.

Der findes forskellige typer af antibiotika med forskellig virkning. Nogle hæmmer opbyggelsen af bakteriernes cellevæg, andre forhindrer bakterierne i at danne de proteiner, der er nødvendige for deres vækst og andre igen hindrer bakterierne i at opformere deres DNA (replikation) eller i at læse generne og oversætte dem til mRNA (transkription). Alle de nævnte processer er nødvendige for bakteriers overlevelse, så antibiotika der hæmmer disse er meget effektive.

Hvad er antibiotikaresistens?

Antibiotikaresistens er betegnelsen for, at bakterier bliver modstandsdygtige og herved upåvirkelige over for behandling med det anvendte antibiotikum. Problemet er, at de ikke-resistente bakterier bliver slået ihjel og dermed giver en fordel til de resistente bakterier, som udkonkurrerer de gavnlige bakterier.

Hvis blot én enkelt bakterie muterer (ændrer sit genetiske materiale) og bliver resistent, så vil behandling med antibiotika bevirke, at denne ene bakterie deler sig til millioner (en population) af resistente bakterier. Hvis de resistente bakterier samtidig er sygdomsfremkaldende, så vil antibiotikabehandling forværre sygdommen og skabe behov for yderligere behandling.

I 1960'erne begyndte vi at se resistensproblemer, og problemet med resistente eller multiresistente bakterier har været støt stigende siden. Der er kendskab til flere og flere sygdomsfremkaldende bakterier, der er blevet modstandsdygtige over for de eksisterende antibiotika, som man bruger til behandling af patienter. For eksempel er sygdomme som tuberkulose, gonorré og visse tarminfektioner blevet svære at behandle, fordi bakterierne bag sygdommene har udviklet resistens over for alle de tilgængelige antibiotika.

Udarbejdet af:



Karen Angeliki Krogfelt
professor i Molekylær- og
Medicinalbiologi
Roskilde Universitet

Forsker i infektionssygdomme, især mikroorganismers evne til at forårsage sygdom, samt værtens forsvarsmekanismer.



Håvard Jensen
professor i
Molekylærbiologi
Roskilde Universitet

Artiklen er en del af RUC's undervisningspakke: "Antibiotikaresistens", som findes på ruc.dk/undervisningspakke-antibiotika

Til denne artikel og om samme emne hører en film, et opgavesæt og et appendix, som kan bruges direkte i undervisningen på gymnasieniveau.

Der afholdes SRP/SOP-øvelse forår og efterår om samme emne. Se ruc.dk/srp-sop-oevelser-paa-roskilde-universitet

Lær mere om dine karrieremuligheder inden for medicinalbiologi. Se ruc.dk/karriereprofiler



Bakterier kan blive resistente på flere forskellige måder. De mest udbredte er, at de får en mutation, der medfører, at antibiotika ikke længere kan binde sig til det molekyle i bakterien, som det hæmmer. En anden mulighed er, at bakterien fra en anden bakterie kan få overført et gen, der koder for et enzym, der enten kan nedbryde antibiotika eller inaktivere det.

Er antibiotikaresistens farlig?

I sig selv er antibiotikaresistens ikke farlig. Men det er naturligvis problematisk, at bakterier bliver modstandsdygtige, fordi det bliver vanskeligere at bekæmpe en række sygdomme, som vi er blevet vant til at kunne behandle med de nuværende antibiotika.

Mange antibiotikaresistente bakterier findes i miljøet, i spildevand og i landbrugsdyr. Flere af disse bakterier, kan overføres fra dyr til mennesker og medføre sygdom (zoonoser) – de mest kendte er salmonella, campylobacter og methicillinresistente stafylokokker (MRSA).

Det er velkendt, at mennesker, der arbejder med produktionsdyr, ofte bliver smittet med MRSA, som almindeligvis koloniserer grise. Salmonellaudbrud spores også ofte til svinekød, især i for eksempel farskød, der ikke er gennemstegt. Campylobacterinfektioner har højsæson i grillperioden, hvor kyllingekød oftere ikke bliver stegt igennem.

Forskning på RUC, i molekylær- og medicinalbiologigruppen

I vores forskningsgruppe på Roskilde Universitet arbejder vi med forskellige projekter, der omhandler antibiotikaresistens og udvikling af nye stoffer til behandling af bakterieinfektioner. Nedenfor er nogle eksempler.

Resistensmekanismer

I samarbejde med læger fra Hvidovre Hospital og Rigshospitalet karakteriserer vi resistensmekanismerne i bakterieisolater fra indlagte patienter. Vi har blandt andet kortlagt, at udover at bakterier bliver resistente ved at optage nye gener fra andre bakterier og indsætte dem i deres DNA, kan en i forvejen resistent bakterie regulere sin resistens ved at øge (duplikere) eller mindske antallet af resistensgener i DNA'et.

Vi har ved hjælp af DNA-sekventeringsteknologi fundet flere eksempler på bakterier fra forskellige patienter, der øger antallet af resistensgener, når de udsættes for antibiotika og sænker antallet igen, når vi dyrker dem uden antibiotika (figur 1). Man kan spørge sig selv hvorfor bakterien skruer ned for antallet af resistensgener, når den ikke udsættes for antibiotika - hvorfor ikke bare altid have et højt niveau af resistens? Det skyldes formentligt, at det er meget ressourcekrævende for bakterien at bære på mange gener. Hvert gen udgør en byrde for bakterien, fordi bakterien skal udtrykke genet og bruge energi på dette. Så når der ikke er brug for et højt resistensniveau, kan bakterien nøjes med et enkelt eller få gener. Ved at bibeholde et enkelt eller få resistensgener så er den stadig i stand til at overleve en antibiotikakur i en patient, den har gjort syg, og straks opregulere resistensniveauet igen for øget overlevelse. Smart for bakterien, knap så smart for os.

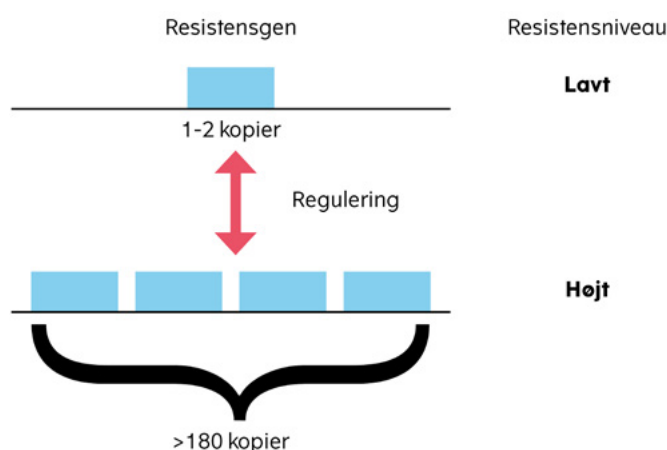
Vi er ved at klarlægge mekanismen for denne helt nye type af regulering af resistensniveauet i bakterier, da vi gerne vil udvikle behandlinger, der netop målretter sig mod denne reguleringsmekanisme. I kan læse mere om vores opdagelse i denne videnskabelige artikel: Hansen et al., 2019: "Resistance to piperacillin/tazobactam in Escherichia coli resulting from extensive IS26-associated gene amplification of blaTEM-1".

<https://academic.oup.com/jac/article/74/11/3179/5549880>

Lavt resistensniveau og højt resistensniveau

Figur 1: Udsnit af kromosom i resistent bakterie

På figuren er skitseret, hvordan en sygdomsfremkaldende E. coli bakteriestamme kan regulere sit resistensniveau ved at øge eller mindske antallet af resistensgener.



Resistente bakterier kan være ekstra sygdomsfremkaldende (virulente)

Klebsiellabakterier er en del af menneskers almindelige tarmflora, men de kan også fremkalde alvorlig sygdom. Klebsiellabakterier er berygtede for at være resistente mod mange typer antibiotika, de er såkaldt multiresistente bakterier. Vi har i vores forskning vist, at udover at være antibiotikaresistente, så har nogle Klebsiellabakterier også en øget evne til at fremkalde sygdom.

Det vi gjorde: Forskellige Klebsiellabakterier med og uden resistensgener blev undersøgt for deres evne til at fremkalde infektion (feber) i mus. Dem som gav feber blev karakteriseret yderligere i laboratorieforsøg for at måle forskellige virulensegenskaber som for eksempel dødelighed, produktion af virulensfaktorer (toxiner, adhesiner mm), men også mere resistens over for miljøpåvirkninger så som varme (varmeresistente bakterier, der overlever en maskinvask). Det blev herved vist, at en multiresistent Klebsiellastamme også var den mest virulente bakterie.

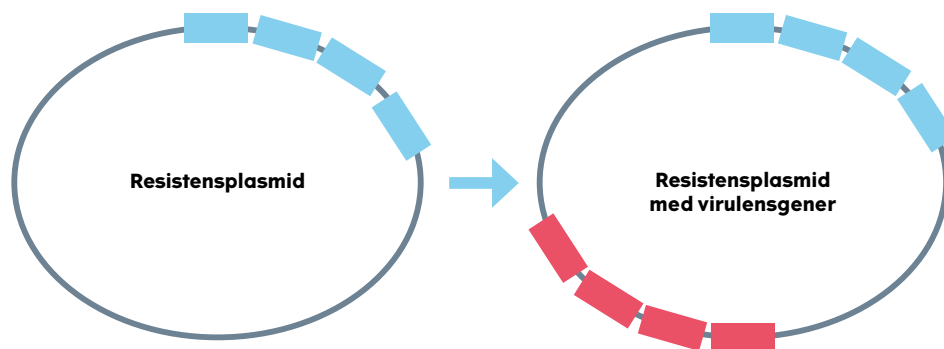
Resistensgenerne sidder ofte på plasmider (små cirkulære DNA-stykker) (figur 2), der relativt let kan flyttes imellem bakterier, og derved sprede sig. Forklaringen skyldes ikke, at resistensgenerne i sig selv gør musene mere syge.

Derimod viste det sig, at plasmiderne med resistensgenerne også indeholder ekstra gener, der koder for virulensfaktorer, som så flyttes rundt sammen med resistensgenerne, hvilket gør bakterien yderst farlig.

Det viser sig, at flere bakterier har de samme resistensmekanismer. I kan læse mere om dette i disse videnskabelige artikler:

Bojer et al., 2010: "[Heat resistance mediated by a new plasmid encoded Clp ATPase, ClpK, as a possible novel mechanism for nosocomial persistence of Klebsiella pneumoniae](#)". doi: [10.1371/journal.pone.0015467](#). PMID: [21085699](#) og

Boll et al. 2017: "[Turn Up the Heat-Food and Clinical Escherichia coli Isolates Feature Two Transferrable Loci of Heat Resistance](#)". doi: [10.3389/fmicb.2017.00579](#). eCollection 2017. PMID: [28439262](#)

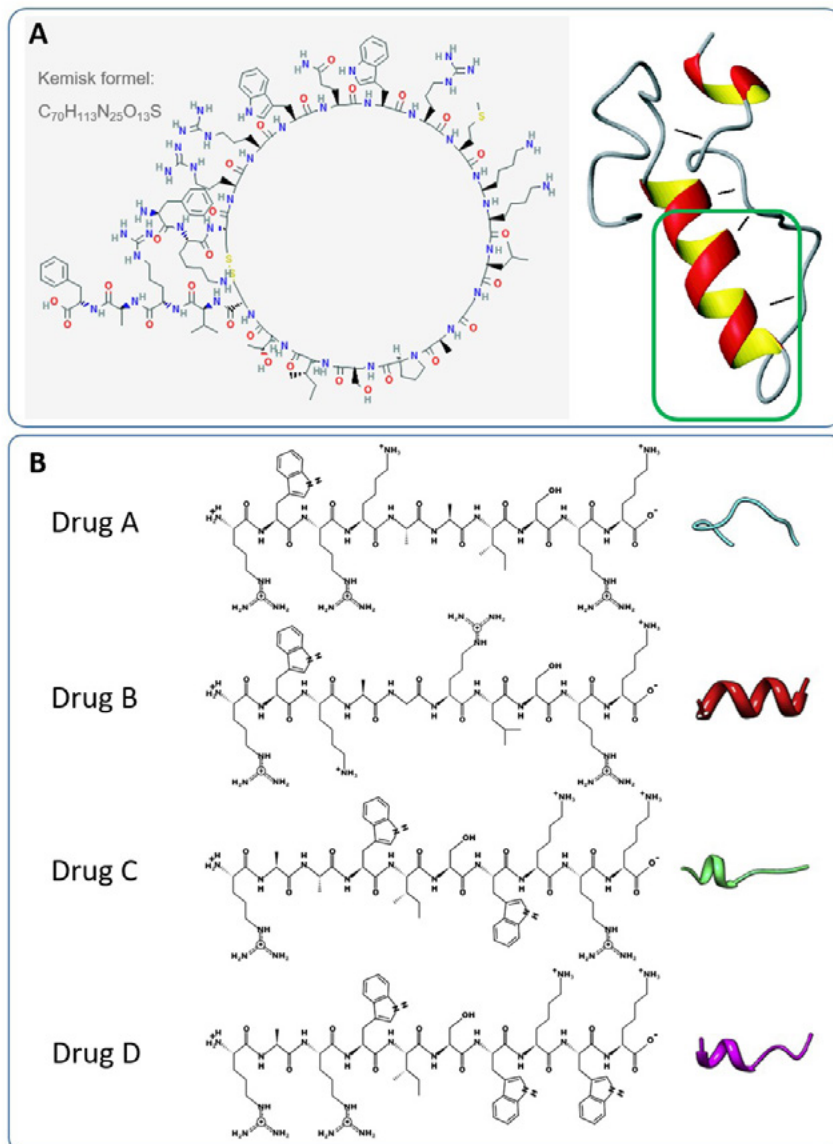


Figur 2: Skematisk præsentation af plasmider med resistensgener (blå) og virulensgener (rød). En bakterie med et plasmid med resistensgener kan bedre overleve i miljøet med antibiotika, fx i en patient der modtager en antibiotikakur, hvorimod et plasmid med både resistensgener og virulensgener også øger virulensen for bakterien.

Nye antibiotika

Udover at studere resistensomfang og resistensudviklingsmekanismer, så arbejder vi også med at udvikle fremtidens antibiotika. Vi laver kemiske varianter, der kan minde om de molekyler, der ofte er lægernes sidste udvej i behandling af resistente infektioner. Men vi leder også efter helt nye molekyler (figur 3). Molekylerne der fremstilles, bliver aktivitetstjekket i både flydende kulturer i et såkaldt MIC-forsøg samt i et diffusionseksperiment, og resultaterne bliver sammenlignet med kommercielle antibiotika.

Figur 3: (A) Skematisk præsentation af det antimikrobielle peptid "bovine lactoferricin" med markering af det aktive element af sekvensen på strukturprojektion (B) Illustrerer syntetiske varianter, med ændret struktur og påfølgende aktivitet.



Hvordan tester man for antibiotikaresistens?

MIC-værdien (minimal inhibitory concentration) af et antibiotika er den laveste koncentration af antibiotika, der hæmmer synlig vækst af bakterien i en væskekultur. I MIC-forsøget laves en fortyndingsrække af antibiotikaet, der skal testes, i bakteriemedie. Herefter tilsættes bakterier til mediet, og der inkuberes et døgn. Aktiviteten af antibiotikaet kan herefter aflæses visuelt (figur 4).

Sammenligner man med et diffusionsforsøg kan man også opnå en MIC-bestemmelse, hvis man benytter sig af kommercielle e-strips (figur 5A). E-strips er plastikstrips, der indeholder en præcis dosering af et bestemt antibiotikum. Doseringen er lavet med stigende koncentration fra bunden og til toppen af strippen. Således dannes der en koncentrationsgradient (dvs. en kontinuerlig fortynding) af stoffet, når det diffunderer ud i agarpladen.

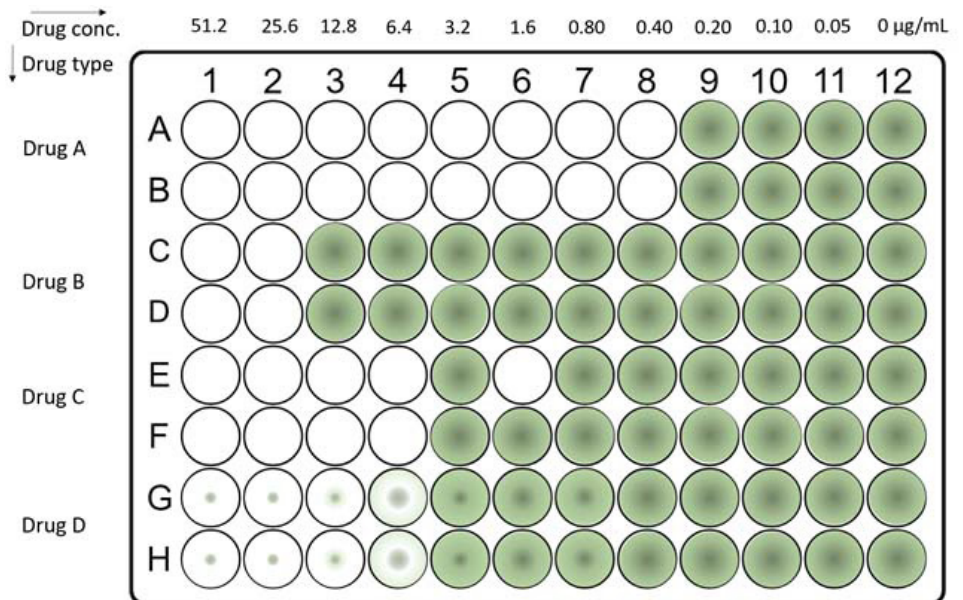
Antibiotikaet der diffunderer ud i agarpladen vil resultere i en såkaldt opklaringszone i det område, hvor antibiotikakoncentrationen er tilstrækkelig høj til at hæmme bakterievæksten. Skellet mellem opklaringszone og bakterievækst beskrives som MIC og kan aflæses direkte i henhold til koncentrationsmarkeringen på strippen.

Man kan også måle MIC ved at påsætte små papirdiske, der indeholder et antibiotikum (figur 5B). For at aflæse denne test skal man måle diameteren af hæmningszonen rundt om disken (rød strek). Denne måling skal man så sammenholde med officielle tabeller og retningslinjer udgivet af sundhedsmyndighederne i Europa (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST), se tabel 1.

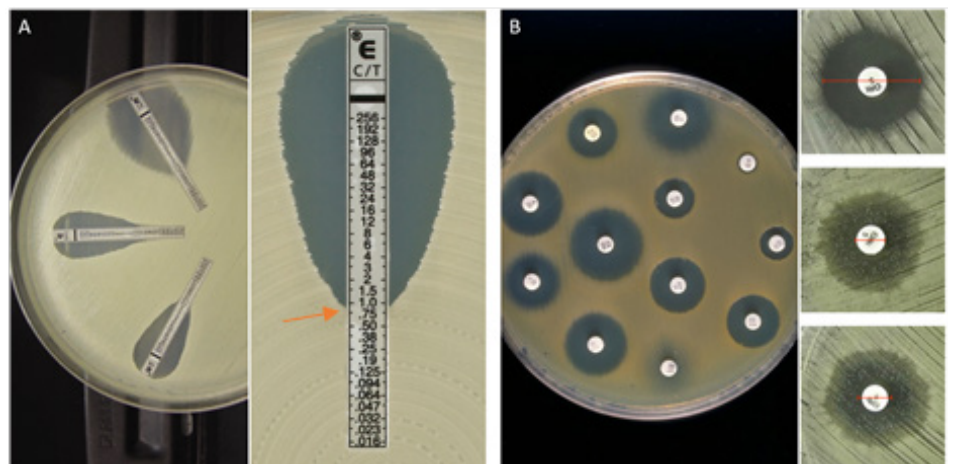


Som en følge af forøget antibiotikaresistens så er man begyndt at benytte flere antibiotika i en kombinationsbehandling, også kaldet en "cocktail". Ved en kombinationsbehandling er det vigtigt at reflektere over samspillet mellem de forskellige antibiotika. To antibiotika vil i mange tilfælde have en additiv effekt. Men i nogle tilfælde vil de kunne påvirke hinanden således, at effekten bliver bedre end summen af de to, altså en synergetisk effekt. Ligeledes vil der også teoretisk set være mulighed for, at de hæmmer effekten af hinanden. Potentialer ved antibiotika-cocktails kan også studeres både ved hjælp af MIC og diffusionseksperimenter.

Figur 4: Illustrerer aktivitetstestning af 4 nye antibiotikakandidater i øgende koncentration mod den grønt pigmenterede bakterie *Pseudomonas aeruginosa*. Drug A og B har henholdsvis en MIC på 0,4 og 25,6 µg/mL, der hvor vækst af den grønt pigmenterede bakterie ikke længere er synlig. Ved Drug C er der en 'skipped well', og aflæsningen er ikke entydig og belyser behovet for parallelle aflæsninger. Drug D har en stærkt inhiberende effekt, der tydelig træder i karakter fra 6,4 µg/mL, men der kan ikke fastsættes en MIC under 51,2 µg/mL.



Figur 5: (A) viser E-strips med en gradueret antibiotikakonzentration, sådan at bakteriens følsomhed kan fastsættes ved at aflæse, hvor på E-strip væksten af vækstszone "slutter" (pil). (B) Man kan også måle MIC ved at påsætte små papirdiske, der indeholder et antibiotikum. For at aflæse denne test skal man måle diameteren af hæmningszone rundt om disken (rød streg).



For at definere om bakterier er resistente eller ej, så skal den målte diameter sammenholdes med officielle tabeller udgivet af den Europæiske Union (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST), se tabel 1.

Tabel 1. EUCAST's angivelser for antibiotikafølsomhed og -resistens ovenfor *Pseudomonas aeruginosa*, angivet som diameter af opklaringszone angivet i mm, ved behandling med pågældende antibiotika. "Resistent" angiver, at bakterien overlever ved tilstedeværelse af antibiotikummet. "Intermediær" angiver, at bakterien nogle gange kan overleve ved tilstedeværelse af antibiotikummet og nogle gange ikke - ofte er det afhængigt af vækstbetingelserne. "Sensitiv" angiver, at bakterien ikke kan vokse eller dør, når antibiotikummet er tilstede.

Antibiotikum	Resistent (≤ mm)	Intermediær (mm)	Sensitiv (≤ mm)
Tobramycin	12 ≤	13-14	15 ≥
Ciprofloxacin	15 ≤	16-20	21 ≥
Vancomycin	9 ≤	10-11	12 ≥

Sådan er studiet

På Roskilde Universitet er Medicinalbiologi en del af den Naturvidenskabelige Bachelor. Det første år bliver du trænet i centrale naturvidenskabelige teorier, metoder og modeller på højeste niveau. På andet og tredje år specialiserer du dig i to fag. Det giver dig et stærkt fundament og gør dig til en dygtig biolog, der samtidig kan tænke på tværs af de naturvidenskabelige fag. Medicinalbiologien er den del af biologien, der beskriver de molekylære og cellulære mekanismer bag sundhed og sygdom. Bachelorfaget Medicinalbiologi undersøger problemstillinger som: Hvad er den molekylære basis for kræft, og hvordan kan sygdommen forebygges og behandles? Hvordan reagerer kroppen, når mennesker indtager fremmedstoffer? Eller hvad er kroppens forsvarsmekanisme mod bakterieinfektioner, og hvorledes kan vi udvikle nye typer af antibiotika?

Medicinalbiologi kan læses i kombination med ét af flg. fag:

- Environmental Biology
- Fysik
- Kemi
- Mathematics
- Molecular Biology
- Sundhedsfremme og Sundhedsstrategier

En bacheloruddannelse fra Roskilde Universitet giver dig adgang til at læse en kandidatuddannelse. Alt efter hvilke(t) fag du vælger på din bacheloruddannelse, har du adgang til en eller flere af vores **kandidatuddannelser**. Inden for naturvidenskab tilbyder vi flg. kandidatuddannelser:

- Molecular Health Science
- Mathematical Bioscience
- Chemical Biology
- Environmental Science
- Physics and Scientific Modelling

Sådan er din hverdag

Fra start til slut i studiet er du tæt på forskerne. Gennem dine projekt- og kursusvalg arbejder du videnskabeligt og kan være med til at skabe innovative løsninger på virkelighedens problemer. Dit projektarbejde kan måske indgå som en del af et større forskningsprojekt, eller du kan samarbejde med eksterne virksomheder og organisationer, hvis du har lyst til det.

På hvert semester arbejder du halvdelen af tiden med kurser inden for det naturvidenskabelige område. Nogle kurser er obligatoriske og giver dig den nødvendige faglige ballast. Men der er også kurser, du selv vælger efter interesse.

Den anden halvdel af tiden arbejder du med et projekt. Projektarbejdsformen skærper din evne til at analysere og samarbejde, og du kan samtidig fordybe dig i det, du finder fagligt interessant. Karrieremæssigt lærer du således at mestre en række af de færdigheder, erhvervslivet efterspørger allermost; evnen til at projektlede, samarbejde, kommunikere, nytænke og løse komplekse problemer.

Kig



Åbent Hus



Uddannelse



Karriere

