

Naturens kamp mod bakterierne

Lige så længe mennesket har levet, har man benyttet sig af de ressourcer, som naturen har tilbudt. I tiderne før lægemidler var let tilgængelige blev alverdens planter, planteekstrakter og urter brugt til at behandle diverse sygdomme, herunder bakterieinfektioner. I dag anvender vi fremstillede lægemidler til at bekæmpe bakterieinfektioner, men naturens reservoir af naturstoffer er langt fra glemt. Omkring halvdelen af de lægemidler, som er tilgængelige i dag, er baseret på stoffer fra naturen. Et eksempel er det velkendte antibiotikum penicillin, som stammer og produceres fra en almindelig jordsvamp kaldet *penicillium*. I nogle tilfælde producerer man halv-syntetiske (halv-kunstige) antibiotika ved rent kemisk at ændre basisstrukturen produceret af *penicillium*.

Eftersom at vi i dag står med et voksende resistensproblem, vil naturen kunne være en god inspirationskilde til at finde nye antibiotika eller alternativer hertil. I denne artikel fokuseres der på naturstoffer, som har en direkte eller indirekte virkning på velkendte sygdomsfremkaldende bakterier, og det diskuteres, hvorvidt disse stoffer kan anvendes som alternativ til traditionelle antibiotika.

Hvad er naturstoffer og hvordan virker de?

Naturstoffer er biologisk aktive stoffer, som stammer fra enten planter, dyr eller mikroorganismer. For planter kan formålet være at beskytte sig mod angreb fra bakterier og svampe. Ligesom det er tilfældet med mennesker drager planter nytte af at leve sammen med nogle bakterier, hvorimod andre er direkte skadelige. Derfor har planter i mange år forsøgt at beskytte sig selv ved at danne naturstoffer med antibiotisk aktivitet. Disse naturstoffer virker ved enten at hæmme eller slå bakterien ihjel, som vi kender det fra antibiotika i vores lægemidler. Men eftersom bakterier hurtigt kan udvikle resistens i tilstedeværelse af antibiotika, har planterne også været nødt til at udvikle sig for stadig at være beskyttet mod de skadelige bakterier. Det har de gjort ved at udskille naturstoffer, der enten forhindrer bakterien i at kolonisere sig i planten eller mindsker resistensniveauet i bakterierne. I sidstnævnte tilfælde gør naturstofferne, at bakterierne går fra at være resistente til igen at være modtagelige bakterier.

Naturstoffer med effekt på sygdomsfremkaldende bakterier

Eksempler på naturstoffer som kan forhindre bakterier i at kolonisere sig findes i bl.a. hvidløg, bestemte alger og grøn te. Disse stoffer har vist sig at mindske bakteriers evne til at danne biofilm, som er en substans af tætsiddende bakterier (se figur 1). Dannelsen af biofilm er nødvendigt for at visse bakterier kan kolonisere og gøre skade i en vært, og herudover beskytter biofilmen bakterierne mod angreb fra antibiotika (og immunforsvaret, når det er i menneskekroppen). Når bakterierne ikke længere kan danne biofilm, vil de ikke kun have sværere ved at skabe infektion, de vil samtidig blive langt mere modtagelige overfor antibiotika. Eksempler på naturstoffer, som kan mindske resistensniveauet, dvs. gøre en resistent bakterie modtagelig, findes i bl.a. rosmarin, thimian, grapefrugt og sorte peberkorn. Disse naturstoffer ødelægger de

transportproteiner hos bakterier, som pumper antibiotika ud af cellen igen. Når antibiotika ikke længere pumpes ud af bakterien, vil det i stedet hæmme eller dræbe den, og bakterien vil dermed ikke længere være resistent. Naturstofferne i thimian og grapefrugt har vist sig at kunne gøre MRSA bakterien mere modtagelig overfor en lang række antibiotika (bl.a. tetracykliner og penicilliner). Da MRSA bakterien er multiresistent og i flere lande er skyld i mange dødsfald, vil en reducere af resistensniveauet have stor betydning. Hvis disse ovennævnte naturstoffer kan udvindes og overføres til medicinalbrug, kan naturlige ekstrakter fra planter, urter m.m. blive et alternativ til traditionelle antibiotika, der kan opretholde effektiviteten af allerede eksisterende.

Hvidløg - Det nye vidundermiddel?

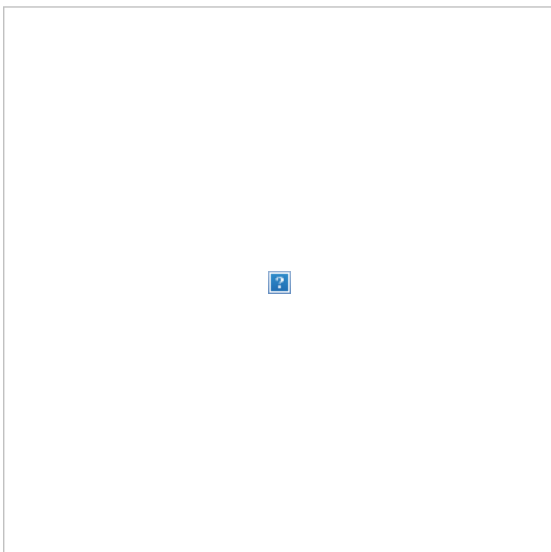
I det følgende beskrives et eksempel på, hvordan et aktivt stof i hvidløg forhindrer bakterier i at danne biofilm og udskille giftstoffer. Netop dette stof forskes der meget i at udvinde, da det har potentiale som medicin til patienter med den alvorlige sygdom cystisk fibrose. Cystisk fibrose skyldes bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, som danner biofilm i lungerne på patienterne. Biofilmen er svær at nedbryde med eksisterende antibiotika, hvilket medvirker en meget høj dødelighed blandt patienter med cystisk fibrose. Først gennemgås hvordan og hvorfor bakterier danner biofilm.

Dannelse af biofilm

Biofilm findes mange steder i naturen, især på fugtige og våde overflader. Faktisk er det biofilm, der dannes på overfladen af tænder, når de om morgenen føles ru. Det er også biofilm, der er skyld i, at vi får huller i tænderne.

Biofilm opstår, når bakterier klumper sammen og klæber sig fast til hinanden. På denne måde kan de ved at samarbejde skabe en barriere, der er svær at trænge igennem. Bakterierne er op til tusind gange bedre beskyttet, når de sidder tæt sammen i biofilmlag, end når de er alene.

Dannelsen af biofilm sker i flere faser, der er illustreret i figur 1:



Figur 1. *Dannelsen af biofilm sker i flere faser. Først binder bakterier til en fugtig overflade. Nogle løsriver sig igen, mens andre binder permanent til overfladen. Bakterierne begynder at dele sig, og de danner en matrix bestående af kulhydrat, protein og DNA. Når biofilmen er moden, kan nogle bakterier løsrive sig og starte en ny biofilm et andet sted.*

I den første fase binder bakterierne sig løst til en fugtig overflade, det kan f.eks. være på tænder. Nogle af

disse bakterier vil slippe overfladen igen, mens resten vil binde sig fast permanent. De fastsiddende celler vil begynde at dele sig og danne bakteriekolonier (kolonierne indeholder millioner af bakterier), hvilket får "klumpen" af bakterier til at vokse. Bakterieklyngen danner nu en slimet masse, der kaldes en *matrix*, som bl.a. består af kulhydrat, protein og DNA. Det er denne masse, der giver biofilmen struktur og beskyttelse mod angreb udefra. Immunforsvarets celler, enzymer (proteiner) og antibiotika har efter etableringen af biofilm-laget svært ved at trænge ind til bakterierne. Biofilmen siges at være fuldt udviklet i dette stadie, og enkelte celler eller hele områder kan nu løsnes og danne biofilm et andet sted.

Quorum Sensing

Nogle typer bakterier har mulighed for at kommunikere med hinanden, når de sidder i biofilm. Denne form for bakteriekommunikation kaldes quorum sensing (forkortes QS). QS foregår ved, at bakterierne i biofilmen udsender små signalstoffer, som kan opfanges ("høres") af de andre bakterier (figur 2).

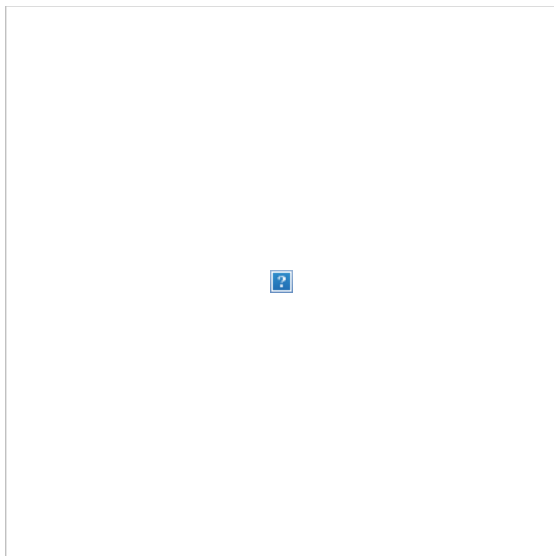


Figur 2. *Bakterie-kommunikation i biofilm. Når bakterier sidder i biofilm kan de kommunikere via quorum sensing. Når bakterierne er mange nok udskiller de alle giftstoffer på samme tid.*

Når bakterierne opfanger signaler fra andre bakterier i biofilmen, kan de fornemme, hvor mange bakterier der er tilstede ved at registrere antallet af signaler. Bakterierne bruger signaler til at koordinere, hvornår de er nok bakterier til at producere nok giftstoffer til at skabe en infektion. Denne egenskab kan sygdomsfremkaldende bakterier benytte til at "snyde" immunforsvaret. Når der er få bakterier til stede i biofilmen "holder de lav profil" og opfører sig som harmløse bakterier. Immunforsvaret vil derfor ikke reagere på de tilsyneladende ufarlige bakterier, og derved undgår de at blive fjernet fra kroppen. Når bakterierne i biofilmen er blevet mange nok, angriber de kroppen ved at udskille en stor mængde af skadelige stoffer på samme tid. Det er disse stoffer, som forårsager sygdom i kroppen. Immunforsvaret kan således ikke nå at reagere, før der er skabt en infektion. Overordnet set samarbejder bakterierne altså via kommunikation, og får dermed opbygget en hel hær af bakterier, før de indsætter ret angreb mod kroppen.

Biofilm og antibiotikaresistens

Når bakterier sidder i biofilm og kommunikerer med hinanden, har antibiotika som nævnt svært ved at trænge igennem den dannede matrix og ind til den enkelte celle. Det betyder, at bakterier, der opholder sig i bunden af biofilmen, ikke kommer i kontakt med antibiotika og derfor er beskyttet (se figur 3).



Figur 3. *Antibiotikabehandlet biofilm. Antibiotika vil kun slå det yderste lag af bakterier ihjel. De inderste bakterier er beskyttet af biofilmen.*

Af denne grund kan antibiotika kun holde et angreb fra bakterierne i biofilm nede, men ikke bekæmpe det helt. De overlevende bakterier vil kunne gendanne biofilmen fra tidligere eller danne biofilm et nyt sted. Man er derfor hele tiden nødt til at behandle biofilminfektioner med nye antibiotikakure for at holde sygdommen nede, hvilket øger risikoen for udvikling af resistens hos bakterier. Behandling af biofilminfektioner kan derfor være et alvorligt problem og få konsekvenser for patienten. Et eksempel på dette, er den arvelige sygdom cystisk fibrose. Biofilmen i lungerne kan ikke nedbrydes af eksisterende antibiotika, men kan kun holdes nede. Der opstår derfor en kronisk (vedvarende) infektion, hvor lungerne med tiden opfyldes med mucus (slim) og derfor langsomt ”drukner”. Dette vil bevirke forringet lungefunktion, og dermed nedsættes patientens evne til at trække vejret. Tilsammen betyder det som oftest, at patienter med cystisk fibrose dør væsentligt tidligere end raske personer. Den gennemsnitlige levetid for patienter med cystisk fibrose er 40-50 år. Til sammenligning ligger gennemsnitsalderen for andre 25-30 år højere. For at mindske dødeligheden af patienter med cystisk fibrose forskes der meget i at finde alternativer til behandling af biofilminfektioner. En af de ideer, man i øjeblikket arbejder med, er at forhindre bakterierne i at skabe infektion ved at udskille giftstoffer. Dette gøres ved at blokere deres evne til at kommunikere med hinanden ved brug af såkaldte quorum sensing hæmmere (QS-hæmmere).

Quorum Sensing-hæmmere

Biofilm har eksisteret i naturen i mange tusinde år, hvilket har fået forskere til at undersøge, hvordan naturens planter bekæmper dannelsen af biofilm. Ved dette opdagede man, at nogle planter udskiller stoffer, som blokerer for bakteriernes kommunikation med hinanden. Disse stoffer ligner rent strukturmæssigt bakteriernes egne signalstoffer, og de kaldes *quorum sensing-hæmmere*. Som navnet antyder, hæmmer stofferne bakteriernes kommunikationssystem. Når bakterierne ikke længere kan ”snakke” sammen, kan de ikke længere mærke, når der er mange bakterier til stede. Derfor udskiller de ikke de sygdomsfremkaldende stoffer. Bakterierne bliver altså uskadelige over for værten, selvom der er mange bakterier til stede. Da bakteriernes evne til at samarbejde og opbygge en fuldmøden biofilm mindskes, bliver bakterierne samtidig mere modtagelige over for antibiotika og kroppens eget immunforsvar. Det betyder, at man ved brug af QS-hæmmere øger effektiviteten af behandling med antibiotika og dermed mindskes udviklingen af resistens. Den vigtigste pointe i denne metode er, at QS-hæmmere ikke påvirker bakteriernes evne til at vokse og formere sig, men kun har indflydelse på deres kommunikation med hinanden. Bakterierne dræbes eller hæmmes altså *ikke*, og man undgår dermed risikoen for, at de udvikler resistens over for QS-hæmmerne.

QS-hæmmere i hvidløg

Et eksempel på en naturlig forekommende QS-hæmmer findes i hvidløg. Desværre er mængden af stoffet i hvidløg så lille, at man skal spise enorme mængder, før det ville have en egentlig effekt. Hvis man indtager hvidløg i så store mængder, ville der være andre stoffer i hvidløget, der ville være giftige over for os mennesker. Man arbejder i øjeblikket på dels at udtrække de aktive stoffer (QS-hæmmere) fra hvidløget og dels at fremstille dem kemisk i laboratoriet. Lykkedes det, håber forskerne på, at kunne forhindre biofilminfektioner ved behandling med medicin, som indeholder QS-hæmmere eksempelvis som dem fra hvidløg. Dette vil være et stort fremskridt for patienter med bl.a. cystisk fibrose, da mindre biofilm i lungerne vil øge effektiviteten af antibiotikabehandling og dermed mindske dødeligheden af patienter med cystisk fibrose.

Vigtigt at huske:

- Naturen indeholder aktive stoffer, der kan være et alternativ til antibiotikabehandling, hvis disse kan udvindes og overføres til medicinalbrug.
- Biofilm er en film af bakterier, der vokser på fugtige og våde overflader.
- Biofilm beskytter bakterier mod angreb fra bl.a. antibiotika og immunforsvaret.
- Quorum sensing er en kommunikationsmetode for bakterier, der sidder i biofilm. Bakterierne udsender nogle signaler, der kan registreres ("høres") af nærtliggende bakterier. På den måde kan bakterierne fornemme det aktuelle antal af bakterier i biofilmen.
- Når der er få bakterier til stede i biofilmen, holder de lav profil og virker som harmløse bakterier. Når bakterierne i biofilmen er blevet mange nok, angriber de kroppen ved at udskille en stor mængde af skadelige stoffer på samme tid.
- Antibiotika kan kun holde et angreb fra bakterier i biofilm nede, men ikke bekæmpe det, da det ikke kan trænge hele vejen igennem biofilmen. Dette øger risikoen for udvikling af resistens.
- Nogle planter udskiller stoffer, som blokerer for bakteriernes kommunikation med hinanden. Disse stoffer ligner rent strukturmæssigt bakteriernes egne signalstoffer og kaldes *quorum sensing-hæmmere*.

Opdateret den 24. juli 2014