

NÅR BAKTERIER BLIVER TIL PLASTER

En gruppe studerende fra SDU oplevede i efteråret 2016 succes i en international konkurrence i *syntetisk biologi*. Deres projekt går ud på at udnytte bakterier til at fremstille et anti-infektiøst plaster. To af deltagerne fortæller her om projektet og de forskningsetiske overvejelser, man gør sig som forskerspire.

Forfatterne



Brian Kenn Baltzar er studerende i biomedicin på instituttet for biokemi og molekylær biologi ved SDU
brian@baltzar.dk



Rikke Friis Bentzon, er studerende i filosofi på instituttet for kulturvidenskaber, med sidefag på biologi på biologisk institut ved SDU
rikkefriis@outlook.dk

Begge forfatterne var en del af SDU's 12 personer store iGEM-hold år i 2016.

Salen er mørklagt, værterne er i galla og et farverigt lysshow oplyser salen. Det er prisuddelingen for det uofficielle verdensmesterskab i syntetisk biologi, iGEM 2016, og de 300 hold – omkring 5600 mennesker – sidder på kanten af deres stole, spændte. De fleste i holdtrøjer, morgenhår og med kaffe i hånden, for klokken er trods alt kun 8:30 lokal tid.

Vi glemte hurtigt den mærkelige følelse af at sidde til, hvad der føles som en gallafest, da prisuddelingen gik i gang. Vi, iGEM-holdet fra SDU, havde sat vores mål på prisen for "Best Wiki" – eller i hvert fald en nominering til prisen. Snart blev der dog råbt, hujet og grædt en smule, da vi blev nomineret til 4 priser: Best Wiki, Best Poster, Best Presentation og Best Public education and engagement. Vi vandt Best Wiki og fik et flot trofæ med hjem sammen med vores guldmedalje.

Syntetisk biologi i samfundets tjeneste

Syntetisk biologi handler om at fremstille nye biologiske "maskiner" eller skabe funktioner, der ikke findes naturligt. På den måde



Foto fra iGEM 2016 – det uofficielle verdensmesterskab i syntetisk biologi.

kan man hurtigt og nemt fremstille produkter, der før tog flere uger samt var dyre og besværlige at fremstille. Tidligere iGEM-hold har fx produceret syntetisk gummi, som er syntetiseret af *E. coli*-bakterier – andre har forsøgt at få *E. coli* til at fungere som en næringsform. At skabe biologiske maskiner er ikke noget, man gør henover en weekend, men snarere noget man bruger hele sin sommer på. Det var i hvert fald, hvad vi alle 12 gjorde: Fra marts 2016 og frem til vi tog af

sted til Boston i slutningen af oktober var der nogle i laboratoriet hver eneste dag. Ofte var der mange i laboratoriet hele dagen.

Vi valgte alle iGEM af forskellige grunde og motivationer. Men fælles for os var, at iGEM er et frivilligt forskningsprojekt ved siden af studierne, som giver mulighed for at finde løsninger på nogle af samfundets store problemer, mens vi fik ny viden og erfaring. Arbejdet foregik på institut for Biokemi og Molekylær



IGEM

iGEM er en international konkurrence i syntetisk biologi, og betegnes populært som det uofficielle verdensmesterskab i syntetisk biologi for studerende på både universitets- og gymnasieniveau. Konkurrencen går ud på at løse virkelige samfundsproblemer ved at bygge genetisk modificerede, biologiske systemer. Siden starten i 2003 har iGEM kun vokset sig større år for år – i 2016 var der over 5600 deltagere fra i alt 42 lande.

Syddansk Universitet har deltaget siden 2009, og projekterne har blandt andet drejet sig om at få bakterier til at producere gummi, fremstille en komplet næringskilde fra modificeret *E. coli* - og i 2016 en antiinfektøs bandage.

iGEM-holdet fra SDU i 2016 →



Biologi, hvor vi blev vejledt – og holdt under kyndigt opsyn – af adjunkt Mikkel Girke Jørgensen og to ph.d.-studerende, Patrick og Thøger. Vores vejledere har ikke bestemt projektet for os. Men de har støttet os, trøstet os og opmuntret os. For det har været en lang tur.

Bakteriedræbende plaster

Vores projekt går ud på at konstruere et helingsfremmende og anti-infektøst plaster fremstillet udelukkende i bakterien *E. coli*. Det

vil vi gøre ved at indsætte gener for edderkoppesilke i bakteriens genom sammen med gener for forskellige antimikrobielle proteiner (bakteriociner). Ved denne metode kan vi specifikt bestemme, hvilke bakterier vi ønsker at dræbe. Ydersiden af plasteret består af bionedbrydeligt plastik, som ligeledes er fremstillet af bakterier. Det gør vores produkt 100% bionedbrydeligt, og det vil derfor ikke have nogle negative indvirkninger på miljøet – hverken nu eller i fremtiden.

Hvor traditionelle antibiotika fejler i bekæmpelsen af resistente bakterier, kan vores alternative form for antibiotika slå selv de sejeste resistente bakterier ihjel. De fleste bakterier udskiller proteiner, kaldet bakteriociner. Disse proteiner bruges i kampen om plads og næring. Bakteriociner er små proteiner, der har bakteriedræbende effekt mod andre, ofte nærtbeslægtede, bakterier. Mange af dem virker ved at sætte sig på cellemembranen og danne porer. Det betyder,

Antibiotikaresistens

Bakterier deler sig voldsomt hurtigt. En enkelt bakterie kan efter 4 timer have formoreret sig til over 4000 bakterier og efter 8 timer vil der være tæt på 17 millioner bakterier. Hver gang cellerne deler sig, kan der opstå mutationer, da kopieringen af DNA kan føre til fejlkodning. De fleste mutationer vil enten være skadelige for cellen eller neutrale, men nogle mutationer kan tilføre cellen nye nyttige egenskaber som øget modstandsdygtighed overfor et antibiotikum.

Når man bruger antibiotika, slår det alle de ikke-resistente bakterier ihjel, hvilket giver gode vækstbetingelser for de resistente bakterier. På den måde sker der en uhensigtsmæssig selektion af de resistente bakterier, som derefter kan sprede sig til andre værter.

Ifølge Verdenssundhedsorganisationen WHO er resistens mod antibiotika en af de største globale trusler mod menneskets sundhed i dag. Multiresistente bakterier er årsag til 700.000 dødsfald hvert år og vurderes at ville vokse til mere end 10 millioner årlige dødsfald inden år 2050. Dermed vil multiresistente bakterier overhale cancer som dødsårsag. Hvis denne udvikling får

at membranen bliver permeabel, og bakterien dør, fordi den mister næringsstoffer og pH-værdien ændres. Andre bakteriociner virker ved at nedbryde bakteriens DNA eller spalte ribosomernes RNA-molekyler, hvilket stopper proteinsyntesen. Bakteriociner er meget effektive, og ofte er et enkelt proteinmolekyle nok til at dræbe bakterien. Derudover virker bakteriociner i hele bakteriens levetid modsat fx antibiotika som penicillin og vancomycin, der hæmmer syntetiseringen af bakteriens cellevæg, men kun i bakterier, der er under vækst. Hvis bakterien er i dvale, vil den ikke blive ramt og vil

lov til at fortsætte, vil vi altså inden for få årtier kunne komme til at leve i en verden som før Alexander Fleming opdagede penicillin i 1928. En verden hvor simple infektioner som lunge- eller blærebetændelse eller en simpel rutineoperation kan være døbringende.

Figuren viser forskellige resistensmekanismer, som er i spil bakterier:

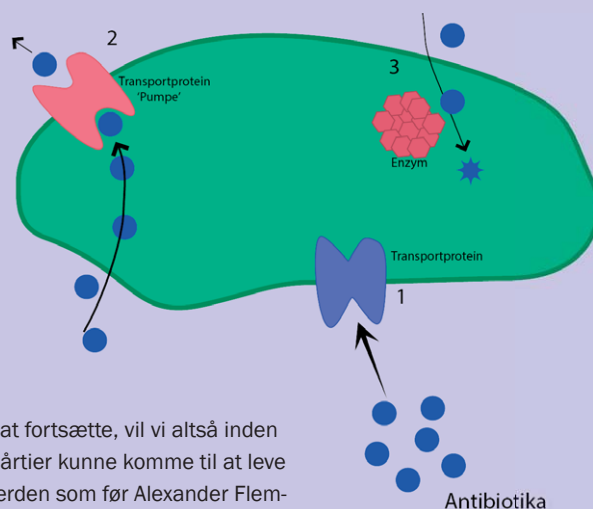
1. Ukompatibelt transportprotein:

Bakterier har en cellemembran, der adskiller det indre miljø fra det ydre samt forhindrer stoffer i at trænge ind i bakterien. For at antibiotika kan trænge ind i cellen kræver det derfor nogle overfladeproteiner – transportproteiner – der kan lukke antibiotikummet ind i cellen. Transportproteiner er meget specifikke, hvilket betyder at hvis en bakterie mangler et bestemt transportprote-

senere kunne vågne igen og skabe en ny infektion.

Resistens er ikke set endnu

En anden fordel ved bakteriociner er, at der på nuværende tidspunkt ikke ses resistens mod dem. Selvom man ved gentagne forsøg har prøvet at inducere resistens mod bakteriociner, er det ikke lykkedes endnu. Årsagen til den manglende resistens er endnu ukendt, men en teori er, at når bakteriocinerne er så kraftfulde og rammer alle bakterier – også dem i dvale – så når bakterierne simpelthen ikke at udvikle resistens.



in for et bestemt antibiotikum, kan det ikke komme ind i cellen.

2. Antibiotika-“pumpe”:

Ligesom transportproteiner kan lukke antibiotika ind i cellen kan de også “pumpe” antibiotika ud af cellen. Hvis en bakterie har et transportprotein, der pumper antibiotikummet ud så snart det kommer ind i cellen, når det ikke at virke og har derfor ingen effekt på bakterien.

3. Enzymer:

Bakterien kan have specifikke enzymer, der kan ødelægge eller ændre antibiotikummet, så det ingen effekt har. Penicillin kan fx blive nedbrudt af enzymet *betalaktamase*.

En anden teori er, at bakterierne ikke kan udveksle resistensgenerne med hinanden, som det er tilfældet ved resistensgenerne for traditionelle antibiotika.

Det estimeres, at der findes langt over 600 forskellige bakteriociner, så det er en kæmpe værktøjskasse, vi foreslår at man begynder at rode igennem for nye behandlingsformer. Faktisk har et bakteriocin været brugt i fødevarer i over 50 år: Nisin er godkendt som tilsætningsmiddel i mad og bliver brugt i fremstillingen af mejeriprodukter. Nisin hæmmer de uønskede mælkesyrebakterier samt nogle sygdomsfremkaldende

bakterier som *Listeria monocytogenes* og *Staphylococcus aureus*.

Hvad med det etiske?

Som en del af projektet gjorde vi os også overvejelser om de videnskabsfilosofiske og forskningsetiske spørgsmål, som projektet naturligt berører, samt hvilken indvirkning det vil kunne få på mennesker og samfund. Forskningsetiske spørgsmål kan fx handle om, hvordan man fremskaffer sine data, hvordan man verificerer og præsenterer data og inden for *life science* (dvs. medicinsk forskning og behandling) især spørgsmålet om kliniske forsøg med mennesker, når et nyt behandlingsmiddel skal testes. Her havde vi bl.a. overvejelser om kravet om, at forsøgspersoner i medicinske forsøg skal afgive det, der kaldes *informeret samtykke*. Men kan et sådant samtykke være fuldstændig informeret, når al information netop ikke er tilgængelig, når man tester et nyudviklet lægemiddel? For os i iGEM har det været en vigtig overvejelse, hvis vi skulle have testet vores produkt på mennesker. Da vi

primært eftertestede andres forskning og samlede det til et produkt, er meget af det testet tidligere af andre forskere. Kombinationen er dog unik, og det kunne potentielt have ledt til uønskede konsekvenser.

Når en forsker – eller aspirerende forsker – skal publicere sin forskning, så gælder det også de metoder, der er brugt, og specifik fremgangsmåde. Det er ikke anderledes i iGEM, hvor vi som slutprodukt leverede en hjemmeside, kaldet en wiki, der gennemgår vores projekt fra start til slut med en detaljeret gennemgang af vores arbejde i laboratoriet. Det er et vigtigt kriterie fra iGEMs side, da de har stort fokus på videnskabelig reproducerbarhed. Derfor opmuntrer iGEM til, at nye projekter tager fat på andre projekters løse ender eller bruger data opnået i andre eksperimenter.

Dette krav om reproducerbarhed betyder, at de metoder, vi benyttede os af, er udførligt beskrevet og ligger frit tilgængeligt på internet-

tet. Det har givet anledning til at overveje et af de mere spektakulære etiske aspekter, nemlig om vores projekt potentielt kan bruges i “ondskabens tjeneste” – fx som våben af terrorister. Selve vores forskningsresultater kan næppe i sig selv anvendes af “bioterrorister”, da bakteriociner ikke påvirker humane celler. Men metoden er den samme, hvis man ønskede at klonе et sygdomsfremkaldende gen ind i *E. coli* for at bruge bakterien som våben.

Det illustrerer meget godt, at der er en bagside ved alt – også idealet om, at forskningsresultater skal lægges åbent frem, så andre kan reproducere dem. Muligheden for, at ens forskningsresultater kan misbruges af bioterrorister er således bare et af de vilkår, man som forsker i syntetisk biologi og i en åben verden må forholde sig til. Man kan trøste sig med, at blot ved at være bevidst om risikoen for bioterrorisme, øger man også chancerne for at kunne forsvare sig mod det. ■

Yderlige læsning
SDU-heldets wiki-side:
<http://2016.igem.org/>
Team:SDU-Denmark

Muckadell, C. S., 2014. Forskningsetik. I: A. S. Christensen, red. Filosofisk Etik. Århus: Århus Universitetsforlag.

Sönksen, U. W., 2016. Antibiotikaforbrug og -resistens. [Online] <http://www.ssi.dk/smitteberedskab/om%20overvaagning/antibiotikaforbrug.aspx>



annonce