

Lotte Jelsbak måler her koncentration af DNA isoleret fra en bakterie. Efter målingen bliver prøven sendt til sekventering for at kortlægge DNA-sekvensen og dermed bakteriens genom. Dette vil afsløre, om bakterien indeholder gener for antibiotikaresistens. Foto: Minton Studio ApS/ Matthew Minton



JAGTEN PÅ BAKTERIERS RESISTENSMEKANISMER

I et nyt studium har forskere og læger afsløret, at en simpel mutation i et gen har gjort bakterier resistente overfor en specifik type antibiotika. Det er et eksempel på, hvorfor den løbende overvågning af nye resistensmekanismer er afgørende for at kunne behandle bakterieinfektioner.

Forfatterne

Lotte Jelsbak er lektor ved Roskilde Universitet ljelsbak@ruc.dk

Minna Rud Andreassen er tidligere ph.d.-studerende på Roskilde Universitet og nu akademiker på Rigshospitalet

Katrine H. Hansen er speciallæge ved Hvidovre Hospital

Kristian Schønning er overlæge ved Rigshospitalet.

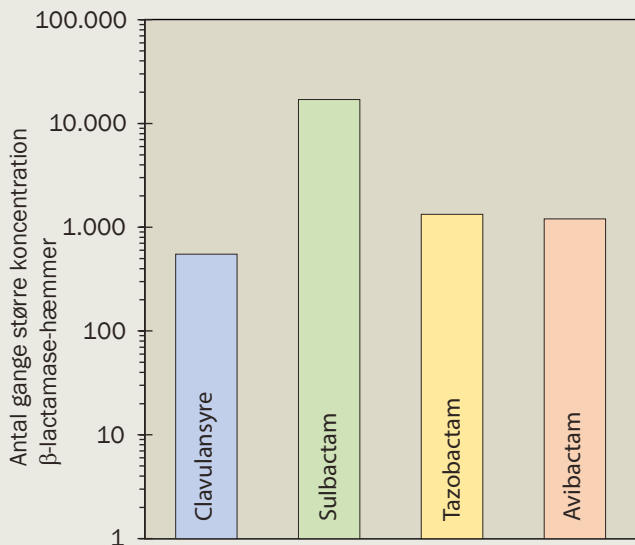
Bakteriers resistens overfor antibiotika er et problem, der potentielt kan true vores muligheder for at behandle sygdomme, der skyldes bakterieinfektioner. Derfor undersøger de kliniske mikrobiologiske afdelinger på landets hospitaler løbende bakterier isoleret fra patienter med alvorlige og ofte livstruende infektioner for, om bakterierne er resistente overfor antibiotika, og hvilke typer antibiotika, de i givet fald er resistente overfor. Det er et

helt essentielt arbejde for at tilrettelægge den mest optimale og succesfulde behandling af patienterne.

Når man undersøger bakterierne for resistens, foregår det primært på to forskellige måder, som på fagsproget kaldes henholdsvis fænotypisk og genotypisk karakterisering.

Ved fænotypisk karakterisering dyrkes bakterier isoleret fra patienterne ved tilstedeværelse af forskellige typer af antibiotika i forskellige

koncentrationer. Hvis bakterierne kan vokse ved tilstedeværelse af en vis koncentration af antibiotika, så er bakterierne resistente, og behandling med dette stof vil derfor ikke virke. Ved genotypisk karakterisering bestemmes DNA-sekvensen for en given bakterie. Herefter sammenlignes DNA-sekvensen med databaser for alle kendte resistens-gener, og man kan på den måde finde ud af, hvilke resistens-gener, der er til stede i bakterien, og dermed hvilke typer antibiotika, den er resistent overfor.



Figuren viser, hvor mange gange større koncentration af fire forskellige typer β-lactamase-hæmmer (målt i µM = mikro-Mol), der skal bruges for at hæmme 50 % af enzym-aktiviteten af det muterede enzym CTX-M-255 i forhold til det oprindelige enzym CTX-M-27.

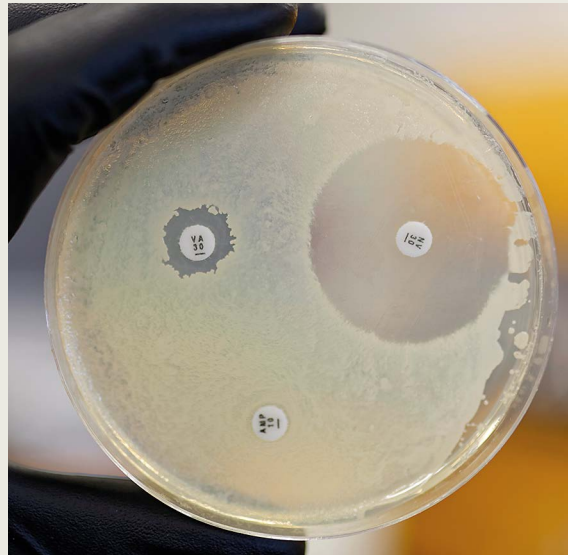


Foto: Shutterstock.

Billedet viser et eksempel på fænotypisk karakterisering, hvor en bakterieprøve testes for resistens mod forskellige stoffer. Hvis stofferne virker antibiotisk, vil der opstå en zone omkring prøverne, hvor bakterierne ikke kan vokse. Omvendt, hvis bakterierne er resistente, vil bakterierne vokse uhindret.

Udover at være en del af det akutte beredskab, bruges resultaterne fra resistensundersøgelserne også til at forbedre diagnostik og behandling ved at opbygge vigtig viden om bakteriernes evne til hele tiden at tilpasse sig vores behandlinger ved at tilegne sig eller udvikle nye typer af resistens.

Bakterier med usædvanlig resistens-profil

I et nyt studium har vi undersøgt en række bakterieprøver, som ved fænotypisk karakterisering havde udvist en ny og uventet resistensprofil. Nogle af bakterierne viste således resistens overfor den type antibiotika, der kaldes piperacillin/tazobactam, men var samtidig følsomme overfor såkaldte cephalosporiner. Resistens overfor de to antibiotika-behandlinger plejer at følges ad i en given bakterie. Vi ønskede derfor at undersøge, om disse bakterier havde udviklet en ny type resistens og i givet fald klarlægge, hvordan denne resistens-type virker. Vi havde særligt fokus på, om bakterierne havde resistens-gener overfor den type penicilliner, der kaldes β-lactamer (udtales beta-lactamer), da det er den mest brugte type antibiotika i Danmark.

Det viste sig, at bakterierne havde udviklet et nyt resistens-gen på grund af en simpel mutation i et allerede kendt gen, der udtrykker et resistens-protein kaldet CTX-M-27. Dette protein er et enzym, der kan nedbryde netop β-lactamer, og derfor kaldes enzymet en β-lactamase. Man kan dog forhindre enzymet i at udøve sin effekt ved at tilsætte stoffer, såkaldte inhibitorer, der binder sig til enzymet og dermed blokere det fra at kunne binde sig til penicillinerne. Det vil sige, at behandling af infektioner med bakterier, der udtrykker genet CTX-M-27, stadig kan være succesfulde, hvis man giver penicillin sammen med en sådan β-lactamase-hæmmer.

Ændringen i det nye resistensgen viser sig ved, at der er en enkelt aminosyre i det udtrykte enzym, der er udskiftet med en anden. Men denne ændring (mutation) betyder, at enzymet ikke længere kan blokeres af en hel gruppe af vigtige β-lactamase-hæmmere, der bruges sammen med penicilliner til behandling af alvorlige infektioner.

I vores undersøgelse klonede og oprensede vi det muterede protein, som er blevet navngivet CTX-M-255, og sammenlignede dets aktivitet med det oprindelige enzym CTX-M-27. Disse undersøgelser viste, at der skal bruges op mod 10.000 gange så høj koncentration af β-lactamase-hæmmer for at hæmme CTX-M-255 som for at hæmme CTX-M-27 (se figur).

Bakterier i evig forandring

Ved at kigge nærmere i genom-databaserne fandt vi flere andre eksempler på bakterier med denne genvariant. Varianten har dog bare ikke været karakteriseret før og er derfor ikke blevet opdaget. Det faktum, at vi kan finde den samme hidtil ukendte resistensmekanisme på tværs af landegrænser og kontinenter tyder på, at der er et stærkt evolutionært selektionspres i bakterierne for denne variant. Det understreger, hvordan bakterierne hele tiden finder veje, hvorpå de kan undgå vores behandling, og vigtigheden af, at vi som forskere klarlægger disse udviklinger.

Vi håber, at grundig karakterisering af nye resistens-mekanismer vil bane vejen for bedre at forstå vekselvirkningen mellem behandling og udvikling af nye resistenser, og at det både kan gøre os bedre til at vælge den rette behandling og at give ideer til helt nye behandlinger. ■

Videre læsning:
Videnskabelige artikel: Identification of a CTX-M-255 β-lactamase containing a G239S substitution selectively conferring resistance to penicillin/β-lactamase inhibitor combinations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 79, Issue 4, April 2024, Pages 810–814. doi.org/10.1093/jac/dkae033