

Thomas Bjarnsholt:

Ingeniør og dr.med. med fokus på biofil

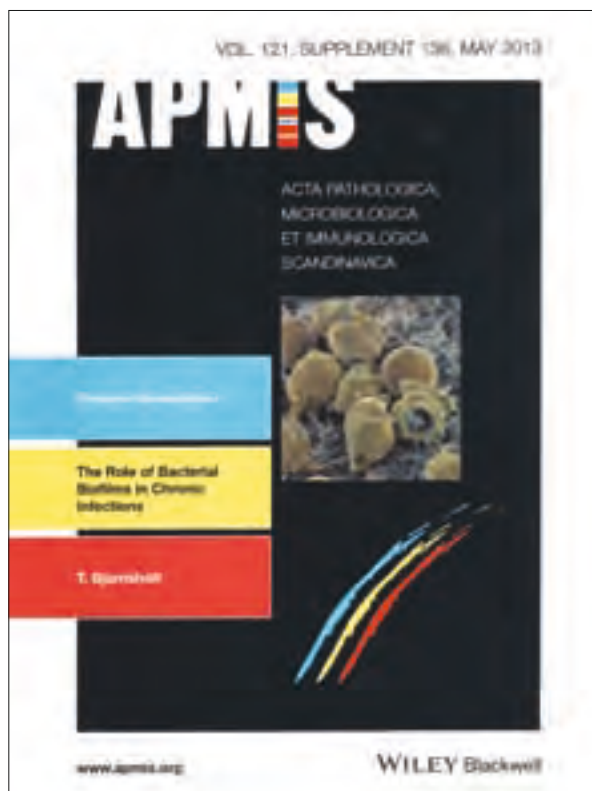
Thomas Bjarnsholt er noget så usædvanligt som ingeniør og dr.med. Det har givet ham den perfekte baggrund til at arbejde med bakterier og kroniske infektioner, herunder specielt biofilm. Og behovet for forståelse er stort, for kroniske infektioner er et hurtigt voksende samfundsproblem.

Af Katrine Meyn,
km@techmedia.dk

Thomas Bjarnsholt har været interesseret i kemi, så længe han kan huske. Som barn var hans største interesse at stå og blande ting sammen i sit eget et lille laboratorium derhjemme. Han lånte bøger på biblioteket for at få nye ideer, og fik udstyr af sin far, der var maskiningeniør og arbejdede for Ginge, der lavede brandslukningsudstyr. Han var aldrig i tvivl om, hvilken vej han ville gå, men fortsatte med kemi i gymnasiet, hvorefter han startede på kemiingeniørstudiet på DTU i 1995.

Hjerte for mikrobiologi

Da Thomas Bjarnsholt stiftede bekendtskab med mikrobiologi, vidste han, at det bare var ham. Og da han tog et kursus om biofilm, var han solgt. Problemerne fascinerede ham. Hvorfor var biofilm modstandsdygtige over for antibiotika og immunforsvaret, og hvad kunne der gøres?



Thomas Bjarnsholts doktorafhandling fra 2013.

- Det var professor Søren Molin og professor Michael Givskov, der stod bag kurset. Det var en øjenåbner for et vigtigt område, vi ved meget lidt om. Den vej ville jeg gå, og efterfølgende lavede jeg ph.d. hos Michael Givskov om quorum sensing – bakteriers kommunikation med hinanden.

- Michael Givskovs forskning gik ud på at finde stoffer, der kunne inhibere quorum sensing (QS) og dermed uskadeliggøre bakterierne.

- Hvidløgsekstrakt var en yderst effektiv inhibitor i laboratoriet. Så derfor afprøvede vi det i mus i en lungemodel for cystisk fibrosepatienter og effekten var god. Musene kunne bekæmpe bakterierne meget hurtigere, hvis QS blev hæmmet med hvidløgsekstrakt. Efterfølgende er det blevet vist, at det aktive stof i hvidløg er ajoene, der dannes, når allicin nedbrydes. Ajoene kan ødelægge bakteriernes kommunikation, så bakterierne stoppes i at danne infektioner, fortæller han.

■ Biofilm og quorum sensing

Ved kroniske infektioner i kroppen danner bakterierne klumper omkranset af slim (matrix), der kaldes en biofilm. Når bakterier danner biofilmen, bliver de op imod 1.000 gange mere modstandsdygtige over for antibiotika og begynder at kommunikere. Kommunikationen mellem bakterier foregår ved hjælp af quorum sensing.

Ved quorum sensing fungerer bakterierne i biofilmen som en enkelt enhed og kan samle sit angreb på kroppen for maksimal effekt.

Sin egen vej

Ph.d.'en hos Michael Givskov fik stille og roligt sporet Thomas Bjarnsholt ind på den retning, han siden har fulgt.

- Jeg undrede mig over, hvordan bakterier egentligt opfører sig i mennesker. Mht. cystisk fibrose undrede det mig, hvordan bakterierne lå placeret i lungerne? Det var der ikke nogen, der vidste. Jeg kontaktede overlæge Martin Iversen, der stod for lungetransplantationer på Rigshospitalet, og fik det arrangeret, så vi fik lungerne fra lungetransplantationer til at prøve at afdække mysteriet.

I samme periode blev vi kontaktet af overlæge Kirketerp Møller fra Bispebjerg Sårcenter, som arbejder med kronisk



Thomas Bjarnsholt.

ikke-helende sår, hvor man også havde indici på, at der kunne være biofilm til stede. Og det blev en del af studierne.

Visualisering af bakterier?

En af de første udfordringer var, at man på det tidspunkt havde vanskeligt ved at visualisere bakterier i væv. Vi tilpassede FISH-metoden ved bl.a. at benytte PNA-prober, der havde nemmere ved at passere ind over bakteriernes cellevægge (end DNA-prober), efterfulgt af fluorescencemikroskopi til påvisning af bakterierne. Princippet er, at mængden af bakteriecel-lens ribosomer er proportional med bakteriens væksthastighed. Hvert ribosom mærkes med et lysgivende stof, så man kan se den enkelte bakterie. Jo hurtigere en bakterie vokser, jo flere ribosomer er der, og jo kraftigere et lys giver det.

■ Cystisk fibrose

Ved cystisk fibrose fungerer nogle molekyle-pumper i blandt andet lungevævet ikke efter hensigten. Derfor bliver der dannet et tykt slimlag i lungerne, hvor bakterier fanges i stedet for at fjernes. Inflammationen mod ophobningen af bakterier i lungerne ødelægger over tid lungevævet. Det er sammenklumpninger af bl.a. bakterien *Pseudomonas aeruginosa* i lungerne, der skaber den kroniske infektionstilstand.

- Det var lidt af en hovsa-oplevelse, da det virkede første gang. Pludselig havde vi de fineste signaler, hvor vi kunne se, at bakterierne lå i små klumper i både lunger og sår. For første gang havde vi nu en metode til at måle præcist, hvordan bakterier gror i selve infektionsvævet, siger Thomas Bjarnsholt.

■ Thomas Bjarnsholt

2001: Cand.polyt. (Kemi) (DTU)

2005: Ph.d. (DTU)

2006: Midler fra Carlsberg og Lundbeck fondet – til forskning inden for biofilms rolle i kroniske infektioner

2012: Lundbeckfonden Junior Group Leader Fellowship

2013: Dr.med. med doktorafhandling om biofilms rolle i kroniske infektioner (SUND-KU)

2014: Professor i biofilm og kroniske infektioner på Institut for Immunologi og Mikrobiologi ved Københavns Universitet

Prøvetagningen er ikke god nok

Akutinfektioner er infektioner, hvor bakterierne har en øget metabolisme, og immunforsvaret reagerer aggressivt. Det står i kontrast til de kroniske infektioner, der er meget lokale. Ved kroniske infektioner er der ikke systemiske tegn på infektion.

- Vha. den nye målemetode fandt vi ud af, at ved kroniske infektioner sidder bakterieaggregaterne nærmest i små øer meget heterogent fordelt. Dvs. bare det at diagnosticere og tage prøver – er problematisk. Man risikerer slet ikke at få taget nogle bakterier med, siger Thomas Bjarnsholt og fortsætter:

- Bakterierne vokser typisk under anoxiske forhold, så de er meget svære at dyrke frem. Indtil fornylig dyrkede man dem i 5-6 dage, men i dag har vi fundet ud af, at en del bakterier skal dyrkes i minimum 14 dage.

Fremtidig forskning

- Sammen med nuklear-medicinerne prøver vi, om vi kan benytte os af deres nye metoder og tilgange. Kan vi måske, ved at lave PET- og MR-skanning, guide ortopædkirurgerne til at tage nogle mere præcise biopsier, som vi så kan dyrke og behandle bedre hos mikrobiologerne? Det må tiden vise.

- En af de vigtigste konklusioner på vores forskning er, at det er en helt forkert måde, vi udvikler ny antibiotika på. Det meste antibiotika, der i dag udvikles, virker på hurtigtvoksende bakterier. Og langsom eller ingen vækst betyder, at bakterierne i kroniske infektioner er modstandsdygtige over for den, siger han og slutter:

- Vi er inde i en utrolig spændende forskningsperiode, og vores forståelse af bakterier i sygdomme vil blive forbedret kraftigt inden for de næste 5-10 år. Det glæder jeg til at være en del af.

Læs mere om Thomas Bjarnholts arbejde i den efterfølgende artikel "Bakteriel teambuilding – bakterier i biofilm".

Solutions in Milling & Sieving

part of VERDER

The revolution in ultra-fine grinding:
The new E_{max} achieves finer and faster grinding results than any other ball mill!

Kvinderupvej 30 · 3550 Slangerup · Tlf: 4738 1014 · www.retsch.dk