

BAKTERIOFAGTERAPI

Multiresistenta bakterier har blivit allt vanligare och är ett allvarligt hot mot folkhälsan. Det blir allt svårare att bota bakterieorsakade sjukdomar med hjälp av antibiotika. Framförallt har förekomsten av de multiresistenta tarmbakterierna *Klebsiella pneumoniae* och *E-coli* ökat kraftigt under de senaste åren.

Bakterierna bär på plasmider (DNA-molekyler) innehållande gener som kodar för produktionen av flera enzymer med samlingsnamnet extended-spectrum beta-lactamase, ESBL. ESBL är de enzym som gör att bakterier kan bryta ner antibiotika och på så sätt bli resistenta. Eftersom genen sitter på en plasmid sprids den multiresistenta egenskapen snabbt mellan bakterier.

En lösning på problemet med multiresistens kan vara bakteriofagterapi.

Bild 1: Ritad skiss av en bakteriofag

Vad är en bakteriofag?

Bakteriofager, ofta kallade för bara fager, är virus som kan infiltrera och döda specifika bakterier. Det finns olika typer av fager, det som skiljer dem åt är hur de reproducerar sig. Alla fager injicerar sitt DNA i värd bakterien för att sedan kunna reproduceras.

Efter att bakteriofagens DNA-injektion, påbörjas antingen lytisk eller lysogenisk cykel.

Lytisk cykel innebär att bakteriofagen direkt efter reproduktionen och 1 "injicering" av DNA går över till att förstöra bakteriens cellmembran för att kunna reproducera sig i nästa.

Lysogenisk cykel innebär att bakteriofagen på ett harmlöst sätt deltar i bakteriecellens celledelning. På så sätt styr bakteriofagen värdens tillstånd utan att döda den. När värd bakteriens tillstånd sedan blir sämre kommer bakteriofagen att initiera lytisk cykel och lysera bakterien för att kunna reproducera sig i nästa.

Bild 2: Bakteriofager under ett transmissionselektronmikroskop

På grund av en stor genetisk variation, och anpassning i takt med bakteriernas utveckling, kommer det alltid finnas någon bakteriofag som kan slå ut nya resistenta egenskaper hos bakterier. Fager är endast effektiva mot en specifik bakteriestam. Problem som kan uppstå är att hitta rätt bakteriofag och isolera den. Därför bedrivs det forskning för att bygga upp fagbanker med bakteriofager som fungerar mot olika bakterier. Till en enda infektion av till exempel diarré kan det behövas flera varianter av bakteriofager för att slå ut sjukdomen, då krävs det ett stort fagbibliotek. Ideén för behandlingen är att göra en bakteriofagmix som förhoppningsvis ska slå ut alla bakterier.

Att fagen endast slår mot en sorts bakterie kan också vara positivt eftersom det innebär att den egna bakteriefloran inte slås ut. Något som annars kan hända vid antibiotikabehandling. Bakterierna dör snabbare vid bakteriofagterapi än vid antibiotikabehandling eftersom fagerna är

aktiva så länge det finns bakterier.

Bild 3: Ritad skiss av E. Coli-bakterien

Projekt i Sverige

Idag bedrivs forskning på bakteriofagterapi runt om i världen, även Sverige. En forskningsgrupp ledd av Anders Nilsson (Stockholms universitet) vill hitta och isolera fager som är effektiva mot två vanliga bakteriestammar, E-coli och Klebsiella pneumoniae.

Projektet pågår och i nuläget utför man, enligt Anders Nilsson, In vitro-tester på kliniska isolat. Hittills har man tagit fram en bakteriofagmix som slår ut 75% av Klebsiella pneumoniae, men målet är att nå högre än så.

Ännu är bakteriofagterapi på många platser bara i forskningsstadiet, dock finns aktiv användning av det i bland annat Georgien.

Isolering av fager

För att kunna använda bakteriofager som kan träng in och döda bakterier måste de först isoleras så att ren typ av bakteriofag återstår. Bakteriofagerna kan hittas i vatten med en mikrobiologiskt rik miljö.

- Insamling av prov från en mikrobiologiskt rik miljö
- Blandning med målbakterie
- Sterilfiltrering av prov och blandning med målbakterie
- Odling på agarplatta
- Bakteriefria zoner innebär upptäckt av en bakteriofag
- Renstrykning och karaktärisering av fagen (bland annat genom genomsekvensering)
- Sparas i -80 grader i glycerol, fri eller i målbakterie.

Bakteriofagterapiens Historia

Bakteriofager upptäcktes av Frederic Twort och Felix d' Herelle mellan åren 1915-1917. I samband med Alexander Flemings revolutionerande upptäckt av penicillinet under slutet av 1920-talet så upphörde nästan all forskning om bakteriofagen. I takt med den allt mer ökade antibiotikaresistensen så har intresset och forskningen om fager och fagterapi ökat.

Johan Flinke & Annika Maretic

Studenter vid civilingenjörsutbildning Medicin och teknik, BME13
Lunds universitet, Lunds Tekniska Högskola

Källor

Bilder tagna ifrån: Database Center for Life Science (DBCLS) [CC-BY-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>)], via Wikimedia Commons

Källa: Anders S. Nilsson (Molekylära Biovetenskaper Wenner-Grens institut vid Stockholms Institut) samt rapporten Phage therapy for treatment of infections caused by multiresistant bacteria (2010-04-15) Nilsson, Anders.