

Portræt:

Infektionsmikrobiologisk forskning på Rigshospitalet udført ved Center for Biosustainability, DTU

Triolab Nyt har denne gang besøgt en forskningsgruppe inden for infektionsmikrobiologi på Rigshospitalet, som til daglig arbejder i lokaler på DTU i Lyngby ved Center for Biosustainability. Her mødte vi forsker Janus Anders Juul Haagensen samt professor Søren Molin og professor og overlæge Helle Krogh Johansen. De arbejder sammen i en Challenge-forskningsbevilling fra Novo Nordisk Fonden, som er et stort og meget spændende forskningsprojekt, som fokuserer på persisterende bakterieinfektioner.

Gruppen arbejder med bakterielle luftvejsinfektioner hos personer med sygdommen cystisk fibrose. CF-patienter lider af gentagne og langvarige bakterieinfektioner i luftvejene, og får en CF-patient først en infektion med f.eks. *Pseudomonas*, sætter den sig med stor sandsynlighed fast i lungerne. Gruppen interesserer sig for, hvordan bakterier og vært udvikler sig over tid, og hvorfor disse infektioner er så vanskelige at få bugt med. Målet er at være med til at finde en bedre behandling til disse patienter.

Helle er overlæge på Afdeling for Klinisk Mikrobiologi på Rigshospitalet og professor på afdeling for Klinisk Medicin på Københavns Universitet. Helle er kendt for sin forskning i luftvejsinfektioner, og det var hende (og Rigshospitalet), der fik bevillingen til projektet i 2020. Og da der ikke var plads til at gennemføre det, hverken på Rigshospitalet eller på universitetet, fik hun mulighed for at leje sig ind på DTU.

Søren har gennem et helt arbejdsliv beskæftiget sig med mikrobiologisk forskning og er en af pionererne inden for forskning i bakterielle biofilm. Han var egentlig på vej på pension, men han brænder i en sådan grad for sit fag, at man nu igen finder ham i fuld vigør på DTU og i forskningsgruppen for infektionsmikrobiologi.

At Helle og Søren arbejder så tæt sammen –

hvilket de faktisk har gjort lige siden 2004 – giver fantastiske muligheder for integration mellem lægevidenskab og mikrobiologi.

Foruden Helle og Søren er også Janus forsker på projektet. Janus arbejder med den praktiske udførelse af nogle af projektets forsøg og med råd og vejledning til gruppens medlemmer.



Janus, Helle og Søren, et stærkt team!

Forskningsgruppen består desuden af en stribe postdocs af forskellige nationaliteter samt 4 ph.d.-studerende, der som led i deres uddannelse arbejder på projektet i kortere eller længere perioder.

Gruppen har også samarbejdspartnere i både ind- og udland – på Rigshospitalet, på Københavns Universitet og på Stanford University i Californien – som de mødes med et par gange om året.

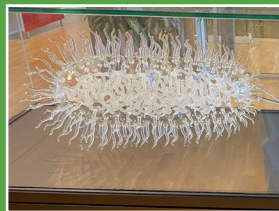


Center for Biosustainability

Center for Biosustainability startede i lokaler i Hørsholm for 13 år siden og flyttede i august 2016 til en helt nyopført bygning på DTU. Bygningen huser forskellige forskningsgrupper, og den er rent arkitektonisk designet til, at man skal komme hinanden ved. Alle vægge er f.eks. af glas, så man kan se hinanden, der er mødelokaler og kaffestuer på gangene, og trapperne er placeret forskudt, så man er nødt til at bevæge sig i et mønster, som fremmer mødet mellem kollegaer. Formålet har været at skabe de bedst mulige fysiske rammer for mest muligt samarbejde på kryds og tværs – til gensidig inspiration for de forskellige grupper.

For at understøtte det kreative miljø er en lille del af bevillingen fra Novo Nordisk Fonden benyttet til kunst i bygningen. Derfor kan man bl.a. se en stor DNA-dobbelthelix med lys i, som strækker sig over flere etager, en model af en *E. coli*-bakterie støbt i glas og flotte malerier på væggene.

Som et lille kuriosum kan nævnes, at bygningen vist har fået sin helt egen private godkendelse af selveste Dronning Margrethe, da den er så høj, at den kan ses fra Eremitageslottet i Dyrehaven.



Projektets forsøg

Gennem sit virke på Rigshospitalet har Helle arbejdet med CF-patienter i mange år, og i den forbindelse har hun siden 2004 indsamlet bakteriestammer fra flere hundrede CF-patienter. Det kæmpestore bibliotek af bakterier er et unikt udgangspunkt for spændende forskning og unikke resultater.

Bevillingen til projektet løber i 7 år, og hvad der skal ske skridt for skridt, drives af de foreløbige resultater og et ønske om at forstå mekanismerne til bunds. Så når et forsøg er gennemført, analyseres resultaterne, og ud fra det opstår idéerne til de næste forsøg. Der foreligger dog også en ramme for projektet med milestones og aktiviteter, som fra start er planlagt - en rød tråd, der gør at man holder sig inden for projektets formål.

Søren fik på et tidspunkt en bevilling fra Lundbeckfonden, og det gav gruppen mulighed for at udføre fuld genomsekventering på et stort antal bakteriestammer (ca. 500), hvilket igen gav mulighed for omfattende forskning. Man har således kunnet undersøge mange forskellige aspekter af, hvilke genskspresioner der går igen ved de langvarige bakterieinfektioner.

Gruppen arbejder i vid udstrækning med cellekulturer, såkaldte organoider fra luftvejene, som de dyrker frem. Dem kan de inficere med bakterier fra patienterne, og på den måde kan de genskabe infektionerne i laboratoriet. Det betyder, at gruppen foruden "kun" at undersøge genetiske karakteristika ved bakterierne også kan undersøge forskellige infektionsprocesser uden at skulle lave forsøg på dyr eller i patienterne. De kan f.eks. se på interaktioner mellem vært og mikrobe og undersøge forskellige faktorer påvirkning under kontrollerede forhold.

Da gruppen bl.a. har vist, at *Pseudomonas*-bakterierne hos CF-patienter ikke i udpræget grad udvikler resistens mod antibiotika i de første mange års infektion, trods gentagne antibiotika-kure, er projektets fokus på, hvordan disse bakterier så overlever og forårsager vedvarende sygdom. Nogle af de ting, man har set på, er metabolisme, antibiotikatolerance, hvor heterogent systemet er, om celler reagerer ens på værtens immunrespons, om nogle celler slås

nemmere ihjel end andre, om infektioner spreder sig mv.

Infektionsmikrobiologigruppen har efter mange års forskning skabt evidens for, at alle vedvarende infektioner opfører sig stort set på samme måde i kroppen, og også bruger samme metode til at "gemme sig". Det betyder, at de resultater, som gruppen når med deres forskning med prøverne fra CF-patienter, potentielt kan have relevans for mange andre patientgrupper med persisterende bakterieinfektioner. Det giver projektet nogle meget spændende perspektiver.

Nye muligheder med nyt mikroskop

For nylig fik Helle tildelt en bevilling fra The John & Birthe Meyer Foundation til et nyt avanceret mikroskop til gruppen. Valget faldt på det nye Stellaris 8 konfokalmikroskop fra Leica Microsystems, som bliver forhandlet og installeret af Triolab og Leica Microsystems. Gruppen er meget begejstret for det nye mikroskop, og til trods for, at det først blev taget i brug i slutningen af februar, benyttes det allerede dagligt af en stor del af gruppens 15 forskere.

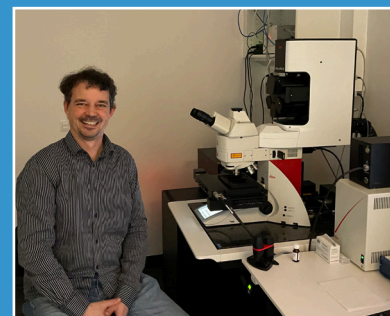
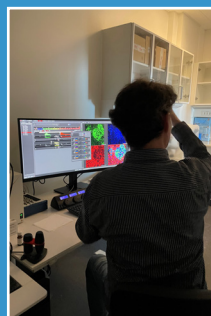
Med mikroskopet kan man bl.a. se celler og celleaggregater (biofilm) i 3 dimensioner. Helt overordnet set bruger forskningsgruppen mikroskopet til at analysere deres cellemodeller og undersøge, hvordan bakterieinfektionerne opfører sig.

Mikroskopet er leveret som den fulde pakke med Leicas nye HyD-detektorer, UV-laser og en bredspektret hvid laser (White Light Laser), der tillader anvendelse af bølgelængder fra 440-790nm, så man kan dække hele spektret. Det betyder, at man kan farvetagge og kombinere alt, hvad man gerne vil se, og opnå meget komplekse billedresultater. F.eks. kan man få bakterierne til at udtrykke fluorescerende proteiner og derved se, hvor de sætter sig, hvordan de interagerer, påvirkes af lokalmiljøet eller antibiotika mm.

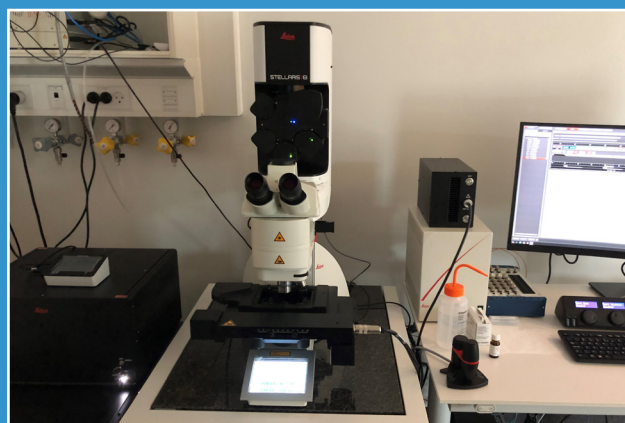
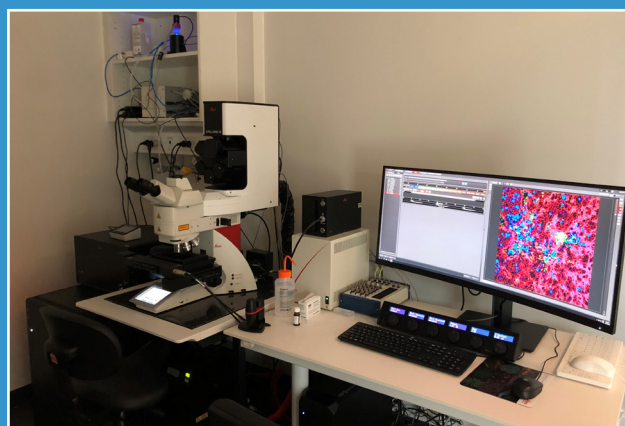
Janus udtaler, at de første billeder er knivskarpe og nemme at analysere, men at de slet ikke er kommet i gang med alle de nye funktioner, der følger med et mikroskop, der har "counting detectors" og en pulserende hvid laser.



Levering af mikroskopet



Janus er superbruger på mikroskopet



Retvendt Stellaris 8 med WLL

Systemet er udstyret med en mulighed for at scanne prøver med høj hastighed, så man i praksis kan lave live confocal imaging. Det betyder, at hvis noget i prøven sker meget hurtigt, så har man mulighed for at se og følge med i, hvad det rent faktisk er, der sker.

Med det nye mikroskop har gruppen altså fået et rigtig godt værktøj til at hente meget detaljeret information i deres forskning, som kan afsløre nye ting og føre til anderledes tænkning.

Janus er superbruger på mikroskopet. Han har mange års erfaring som intensiv bruger af konfokalmikroskopi både i Danmark og USA, hvor han ledede en mindre mikroskopifacilitet. Janus er derfor manden, der sætter sig ind i alle detaljer og lærer de andre op i brugen.

Janus siger, at mikroskopet er utrolig brugervenligt. Det betyder bl.a., at der ikke er behov for flere superbrugere. Alle kan lære at bruge mikroskopet til det, de skal, og så rækker det, at Janus har sat sig ind i detaljerne og kan supportere på brugen af det ved særlige lejligheder. Det giver en tidsbesparelse og øger produktiviteten.

Da mikroskopet blev indkøbt, blev der oprettet et mikroskoprum på centeret på DTU. Det havde man ikke haft før, men med det nye mikroskop er planen, at mikroskopi skal have en mere fremtrædende rolle. Et gammelt lagerrum blev derfor indrettet, så der blev plads til alle mikroskoper på centret, og der blev tilsluttet de rette gasarter, der er nødvendige for at skabe optimale betingelser for cellerne i tilfælde, hvor de skal være under mikroskop i længere tid ad gangen – det kan f.eks. være aktuelt, når man skal se på præcis det samme sted i en prøve over længere tid.

Janus mener, at der er en stor styrke i at få resultater præsenteret visuelt i tilknytning til de mange andre måder, man opsamler resultater på. Han fortæller, at der faktisk allerede er andre forskningsgrupper, der har vist interesse for at blive lært op i at bruge mikroskopet til deres forskning. Det gælder bl.a. gærgruppen på centret, da deres fagområde lægger op til, at det er interessant at se cellerne fra forskellige vinkler. Janus forudser, at flere og flere med tiden vil se effekten og få lyst til at bruge mikroskopet. Hans ønske er, at mikroskopet på sigt kommer til at køre 24-7, så de får mest muligt ud af det.

Janus oplever, at samarbejde om et stykke hardware som eksempelvis et mikroskop nærmest kan fungere som katalysator for nye idéer, fordi man bruger mikroskopet til forskellige ting og automatisk vil inspirere hinanden.

Da mikroskopet er så komplekst og kan vise nærmest alt, kan det potentielt skabe nye muligheder såvel på Rigshospitalet i patientbehandlingen som på centret på DTU.

Triolab Nyt takker for en virkelig spændende dag og ønsker gruppen al mulig held og lykke med deres store projekt :-)

Leica Microsystems Stellaris Confocal Microscope Platforms

