

Bakterierna – våra goda vänner

Föredragshållare: Agnes Wold
Göteborgs läkaresällskap 6 maj 2009

Uppsats för forskarutbildningskursen *Aktuell klinisk forskning*
Younis Khalid
Doktorand, specialistläkare
Institutionen för kliniska vetenskaper
Avdelningen för pediatrik
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Föredragshållare

Agnes Wold är specialistläkare vid bakteriologiska laboratoriet, Sahlgrenska sjukhuset, och docent vid mikrobiologins universitetsinstitutioner. Den 6 maj 2009 höll hon ett föredrag med efterföljande diskussion om bakteriologi och immunförsvarets hantering av bakterieangrepp, för Göteborgs läkaresällskap.

Bakgrund

Vi bär alla omkring på en mängd bakterier, som utgör en stor del (till och med majoriteten) av oss själva; vi har tio gånger fler bakterieceller än egna celler i kroppen. Bakterierna finns rikligt i munnen och i tarmarna, framför allt i colon, där vi har ca 100 miljarder bakterier per gram colon. I magsäcken är förekomsten p.g.a. magsyran låg (*Helicobacter pylori* är ju en bakterie som däremot finns i magen och som också nämns senare).

Hudbakterier kan som bekant ge föroreningar i t.ex. blododlingar, vilket är förståeligt om man vet att vi har ca 200 gram bakterier på huden. Med dessa siffror i åtanke är det lätt att inse att bakterierna utgör en viktig del av oss och vår existens. *E. coli* och andra bakterier i tarmarna och i munnen spelar en stor roll i utvecklingen av immunförsvaret.

Tarmfloran

Den komplexa bakterieflora som vi har i tarmarna tar upp till fem år att bygga upp från födseln. *E. coli* är den första bakterie som uppträder i tarmen och är också den vanligast förekommande senare i livet. Andra vanliga bakterier i gastrointestinalkanalerna är lactobaciller och bifidobacterium.

Tarmbakterierna ”äter” oss faktiskt; ca 250 gram avstött epitel och slem konsumeras varje dag av bakterierna, som också förbrukar det slem som finns i tarmen. Som restprodukt bildas korta fettsyror som restprodukter, vilka colonepitelet använder som energikälla. Tarmepitelet konsumerar alltså inte energi från blodet. Vid svält bildas mindre fettsyror, vilket gör att colonepitelet svälter. Som resultat uppstår en energibrist i epitelet, som förlorar sina *tight junctions*, med ett läckage över tarmepitelet som följd.

Immunförsvaret, toleransutveckling och allergier

Bakterier som passerar första linjens försvar – främst huden och slemhinnorna – möter andra och tredje linjernas försvar.

Tredje linjens försvar finns endast hos människor och våra närmaste släktingar, och hos fiskarna. Det utgör ett specifikt försvar som behöver stimuleras och ”tränas” för att ha en specifik effekt mot patogener såsom bakterier. Antigener som det specifika försvaret tolkar som främmande stimulerar en respons från lymfocyterna, medan antigener som försvaret är tolerant för inte triggar denna respons.

Denna tolerans ”väljs” av T-cellerna under uppväxten bland annat genom en toleransutveckling, som till stor del sker i magen och i tarmen. Utebliven exponering för antigener leder till

utebliven toleransutveckling och därmed allergier (på samma sätt leder utebliven toleransutveckling för kroppsegna substrat till autoimmunitet). Den orala toleransen – d.v.s. att man tål det man i barndomen har fått in i munnen – visar sig t.ex. hos barn som får tandställning innan de tar hål i öronen. Dessa barn utvecklar en tolerans för nickel.

Även munfloran antas utgöra ett viktigt skydd mot allergiutveckling. Barn till föräldrar som suger på barnets napp när den ramlat på golvet har exempelvis tre gånger mindre allergier än andra barn. Detta tolkas som att det är bakterierna i munnen, snarare än bakterierna från golvet, som är fördelaktiga.

Bakterier som kommer in i tarmen stimulerar immunförsvaret till respons eftersom bakterierna tolkas som främmande. Detta sker dock bara den första gången de kommer in i tarmen. När en bakterie är etablerad utgör den genom sin närvaro ett skydd mot andra tarminfektioner och orsakar ingen immunstimulering.

Lymfocyterna i det specifika försvaret måste ha socker eftersom de inte kan utvinna energi ur fett. Sockerproduktion är därför prioriterad för att immunsystemet ska fungera och vid inflammation ställs metabolismen om för att tillhandahålla socker till lymfocyterna. Inflammationen orsakar också en insulinresistens; därför ses t.ex. vid sepsis ett ökat blodsocker som inte kan sänkas med insulin.

Utöver det specifika försvaret utgör även makrofagerna en viktig del av immunförsvaret. Makrofagerna har en mängd olika receptorer för främmande substrat. En effektiv signal till makrofagerna, d.v.s. en som ger en stark signal för stimulering till aktivitet, är en som är nödvändig för bakterien, så att den inte kan muteras bort, men som saknas hos människan. Lipopolysackarider (LPS), en sorts endotoxiner, är de starkaste kända inflammationsstimulatorerna och är mycket utbredda; de finns i nästan alla former av liv. LPS är också väldigt tåliga och motstår exempelvis kokning. Strukturen hos LPS varierar mycket mellan olika bakterietyper.

Omgivningsfaktorer

Det har setts att förekomst av bakterier i gastrointestinalkanalerna kan skydda mot andra infektioner men de kan även skydda mot allergier. Kanske är det därför som trångboddhet, som är känt för att vara korrelerat till ökad förekomst av infektioner också skyddar mot allergier.

En bakterie som har tillskrivits egenskaper att förebygga både astma och allergier är *Helicobacter pylori*. Bevisen för detta är dock inte entydiga och det finns t.o.m. studier som indikerar att *H. pylori*-infektion kan öka risken för födoämnesallergier.

Andra omgivningsfaktorer som kända för att minska utvecklingen av allergier är djurkontakt (boende på bondgård) och att ha många syskon. Tvärtom mot tidigare teorier skyddar däremot inte amning eller tid för introduktion av födoämnen mot allergier.

Incidensen av ulcerös colit i en befolkning ökar när den sociala standarden ökar lite, t.ex. när tillgång fås till vatten och avlopp. När den sociala standarden ökar mycket stiger i stället förekomsten av morbus Crohn. Det har också setts att boende på bondgård skyddar mot morbus Crohn.

Goda bakterier – våra vänner

Som nämnts har vi mängder av bakterier i och på vår kropp, som hjälper oss genom t.ex. ett infektionsskydd i tarmen. Försök till att utveckla liknande ”goda bakterier” har gjorts, bland annat genom bakterietillsatser i födoämnen. Bakterier finns numera både i filmjolk och yoghurt, i ”fruktshots” och i bröstmjölk ersättning. Dessa tillsatser, s.k. probiotika, antas ha positiva effekter genom att återställa den normala bakteriefloran i tarmen eller genom att förebygga allergier.

Lactobaciller och bifidobacterium är bland de mest kända bakterierna i livsmedel; de återfinns t.ex. i olika filmjolkssorter eller i yoghurtshots. De bakterier som ingår i dessa livsmedel finns i den normala tarmfloran och de sägs därför hjälpa till att bibehålla eller återställa en normal tarmflora. I bröstmjölk ersättning förekommer bakterien *Lactobacillus GG* (LGG), som sägs kunna hjälpa en positiv effekt vid behandling av komjölkspoteinallergi.

De probiotiska bakterierna som tillsätts till livsmedel designas för att ha de goda egenskaper som efterfrågas. Det finns två skäl till att just de aktuella bakterierna har valts; dels överlever de magsyran (vilket kanske är mindre viktigt; möjligen räcker det att bakterierna kommer in i munnen), dels har de funnits länge hos företagen och har därför under lång tid kunnat designas. Det är alltså möjligt att det finns andra bakterier som skulle kunna ges bättre egenskaper.

Under antibiotikabehandling dödas inte bara den oönskade infektionen som behandlas utan även de goda bakterierna som finns i gastrointestinalkanalen. För att förhindra bieffekter av antibiotikum och hjälpa till vid återväxten av den normala tarmfloran använder många bakterieinnehållande livsmedel under pågående behandling. Det är dock inte alla bakteriestammar som är resistent mot alla antibiotika som vanligen används och det finns alltså en risk att man med antibiotikabehandlingen även dödar av de goda bakterierna som man intar. Det finns därför vissa rekommendationer att använda probiotika även efter avslutad antibiotikakur.

Personlig reflektion

Ämnet är ständigt aktuellt; bakterier och infektioner ”går aldrig ur tiden”, vi träffar ständigt på bakterier och de finns överallt bland oss, på oss och i oss. Inom mitt kliniska arbete som barnläkare är infektioner – där många är speciellt rädda för bakterier – alltid aktuella, särskilt vintertid, då många föräldrar är rädda för att deras barn ska bli infekterade. Som framgick av föredraget är det inte enbart av ondo; det finns ”goda infektioner”, även om de inte ger symptom på samma sätt som sjukdomsalstrande infektioner gör. Detta budskap är viktigt att förmedla till föräldrar men det kan vara svårt att föra fram att ”lite skit” kan vara bra. Ett budskap som av vissa kan tolkas som att man ska låta barnen slicka på golvet kan vara svårt att få gehör för ...

Mitt forskningsområde rör bl.a. underburna barn med lungproblem (bronchopulmonell dysplasi, BPD), där bakterieinfektioner tros ha en negativ inverkan i och med att de kan sätta igång en för tidig födsel och därmed risk för BPD. Å andra sidan leder infektioner i fosterlivet till en stress som bl.a. frisätter surfactant i förtid, så att en viss produktion finns även vid för tidig födsel, vilket skyddar lungorna. Kunskaperna på detta område är dock små men det verkar främst vara i gastrointestinalkanalen som bakterier har en positiv effekt.