

2015

JAGTEN PÅ DEN SORTE MAMBAS GIFT

ANDREAS HOUGAARD
LAUSTSEN-KIEL

Den sorte mamba! Ja, kært barn har mange navne, og den sorte mamba har kun ét. Kendt som Afrikas største giftslange på op mod 4,5 meter bevæger den sig hurtigere end de fleste andre slanger gennem savannen på jagt efter byttedyr.



Herpetologer beretter om, at giftslanger aldrig angriber mennesker, men snakker man med de lokale i Tanzania eller Kenya, får man indtrykket af, at den sorte mamba er meget proaktivt defensiv. Den er kendt for at bide to eller flere gange og altid sprøjte gift ind i sit offer, hvilken den i øvrigt gerne gør på korpus (frem for hænder og fødder), idet den med lethed kan rejse 40 % af sin krop over jorden og kigge selv en høj viking direkte i øjnene - så kan giften også nemmere spredes hurtigt i offeret. I sagens natur kan den ikke stikke halen mellem benene, og måske derfor er den en meget territorial fætter, der vogter sit savannedømme. Man skal ikke lade sig narre af, at den faktisk er olivengrøn, for inde i munden er den kulsort - og det er desværre ofte det sidste man husker, når man kommer lidt for tæt på den forkerte ende af slangen. Den videnskabelige betegnelse for slangen er *Dendroaspis polylepis*, som betyder træslange med mange skæl.

I 2015 publicerede jeg under min ph.d. min første forskningsartikel om netop den sorte mambas gift. Oprindeligt havde jeg sat mig for at udvikle såkaldt rekombinant modgift bestående af humane antistoffer mod denne slanges gift. Jeg havde troet, at det måtte være nogenlunde ligetil, da giften fra denne ikoniske slange, der både optræder i fx Kill Bill og mange andre film, *måtte* være kendt, da slangen er en af de farligste slanger i verden, og dens bid muligvis det mest frygtede. Men selv en ingeniør kan tage fejl, og da jeg i 2014 ledte efter hvilke toksiner, der fandtes i giften, måtte jeg hurtigt give op og konkludere, at jeg selv måtte klare ærterne. Dette ledte knapt et år efter til den omtalte forskningsartikel.

Viden omkring slangegift inden for Danmarks grænser var relativt sparsom i 2014, og jeg gik derfor i første omgang på jagt efter en forskningsgruppe, som kunne hjælpe mig med at analysere den sorte mambas gift, som jeg havde set, jeg kunne erhverve via et fransk giftfirma. Jeg stødte på særligt to forskningsgrupper - een i Costa Rica og een i Liverpool - som så ud til, at de vidste noget om slangegift, hvad angik toksinkomposition, og om hvordan man vurderer den medicinske relevans af forskellige toksiner. Jeg valgte at ofre mig for forskningen og rejste til tropeparadiset Costa Rica, hvor jeg under professorerne Bruno og Chema fik lov at analysere min egen medbragte sorte mambagift (BYOV: Bring Your Own Venom).

I Costa Rica lærte jeg bl.a. at lave proteomics (avancerede proteinanalyser vha. massespektrometri), toksicitetsstudier og neutraliseringsforsøg og benyttede disse metoder til at analysere giften fra den sorte mamba for at finde ud af 1) hvilke toksiner der er til stede i giften, og 2) hvilke af disse toksiner der er farlige for pattedyr (inkl. mennesker). Denne viden er nemlig vigtig, hvis man skal lave en moderne modgift, hvor man helst bare vil gå efter at neutralisere de farligste af toksinerne. Noget af det overraskende, som vi fandt ud af, var, hvor rendyrket neurotoksisk og hurtigtvirkende den sorte mambas gift er, og hvor anderledes giften var fra den ellers nærtbeslægtede grønne mambas gift (som vi også analyserede). Det viste sig nemlig, at giften hovedsageligt består af et par håndfulde toksiner fra to forskellige toksingrupper: Dendrotoksiner og alfa-neurotoksiner. Dendrotoksinerne rammer kaliumkanaler i nervesystemet, hvilket har den effekt, at

“Men selv en ingeniør kan tage fejl, og da jeg i 2014 ledte efter hvilke toksiner, der fandtes i giften, måtte jeg hurtigt give op.”

FOTO: ANDREAS HOUGAARD LAUTSEN-KIEL



Hvordan man imponerer kandidatstuderende.

FOTO: ANDREAS HOUGAARD LAUTSEN-KIEL



Det hårde liv som giftforsker i Costa Rica.

FOTO: ANDREAS HOUGAARD LAUTSEN-KIEL



Livet som forskningsgrupeleder, hvor jeg første gang præsenterer, hvordan man kan lave en cocktail af menneskelige antistoffer mod den sorte mambas farligste toksiner.



FOTO: ANDREAS HOUGAARD LAUSTEN-KIEL

Livet som modgiftsforsker i Cambridge.

kroppens muskler ufrivilligt trækker sig sammen med voldsom kraft - lidt svarende til et epileptisk anfald eller stærk krampe. Alfa-neurotoksinerne har derimod en modsatrettet effekt, idet disse rammer den såkaldte acetylkolinreceptor, der er ansvarlig for kommunikationen mellem nerver og muskler. Når denne receptor rammes, har det en paralyserende effekt på ofrets muskler. Tilsammen virker toksinerne på sin vis synergetisk, ved det at dendrotoksinerne sørger for at forbruge al kroppens neurotransmitter ifbm. krampetrækningerne, mens alfa-neurotoksinerne lukker musklernes evne til at opfange de få tilbageværende neurotransmittere. Man ender således i en farmakologisk double trouble. For lige at sætte lidt ekstra trumf på indeholder den sorte mambas gift også en del af det lille molekyle adenosin, der er vasodilaterende (blodkarsåbnende). Da vi analyserede giften, hypotetiserede vi, at dette stof måske har den effekt, at det øger giftspredningen efter et bid, idet den vasodilaterende effekt får blodkarene til at åbne sig mere og blodet til at strømme hurtigere.

Efter udgivelsen af forskningsartiklen, hvori vi karakteriserede den sorte mambas gift, fejrede jeg mit første førsteforfatterskab ved at invitere mine costaricanske forskerkolleger på restaurant Den Hvide Hest - een af hoved-

staden San José's bedste. For ikke nok havde vi foretaget en grundig giftanalyse, vi havde også udviklet et nyt system til at udpege hvilke toksiner, der er de medicinske mest relevante og dermed dem, som min senere modgiftsforskning ville komme til at fokusere på. Dette system, kaldet Toxicity Score, blev grundstenen til et nyt underfelt inden for giftanalyse - toxicovenomics - hvor gifte analyseres ud fra et medicinsk perspektiv mhp. at forbedre behandlingen af forgiftninger, ligesom det blev grundstenen i min forskningskarriere inden for modgifte og antistoffer.

Slanger er vigtige for økosystemet og er blandt andet med til at holde skadedyr, såsom mus og rotter, nede. Derfor er selv den sorte mamba en vigtig art, som vi må passe på, selvom den har været træls igennem en længere periode (endda på en naturhistorisk tidsskala). Udover at blive bedre til at leve i samspil med slangerne (= undgå for guds skyld at komme tæt på dem!), betyder dette også, at vi har behov for god og sikker modgift. Med forskningsartiklen fra 2015 i hånden som kompas brugte jeg de følgende tre år sammen med andre forskere i Cambridge, England, på at udvikle en prototype på verdens første moderne modgift bestående af en cocktail af menneskelige antistoffer, som for alvor blev mit internationale gennembrud som modgiftsforsker. Yderligere tre år senere, nu med et DUA medlemskab i hånden, er min forskningsgruppe netop ved at udgive næste kapitel i slangesagaen, hvor vi kort fortalt viser, hvordan man går fra prototype på en modgift til en modgift, som potentielt kunne komme i mennesker. Alltsammen fordi jeg forskningsmæssigt blev bidt af en sort mamba!

RELEVANT LITTERATUR

1
Laustsen et al. Unveiling the nature of black mamba [*Dendroaspis polylepis*] venom through venomomics and antivenom immunoprofiling: Identification of key toxin targets for antivenom development. *Journal of Proteomics*. 2015 Apr 24;119:126-42. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1874391915000561?via%3Dihub>

2
Laustsen et al. *In vivo* neutralization of dendrotoxin-mediated neurotoxicity of black mamba venom by oligoclonal human IgG antibodies. *Nature communications*. 2018 Oct 2;9(1):3-9. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-06086-4>

3
Laustsen. Saving lives and limbs with better antivenoms. TEDxAarhus 2019. <https://www.youtube.com/watch?v=h2J3YqzMCE4>

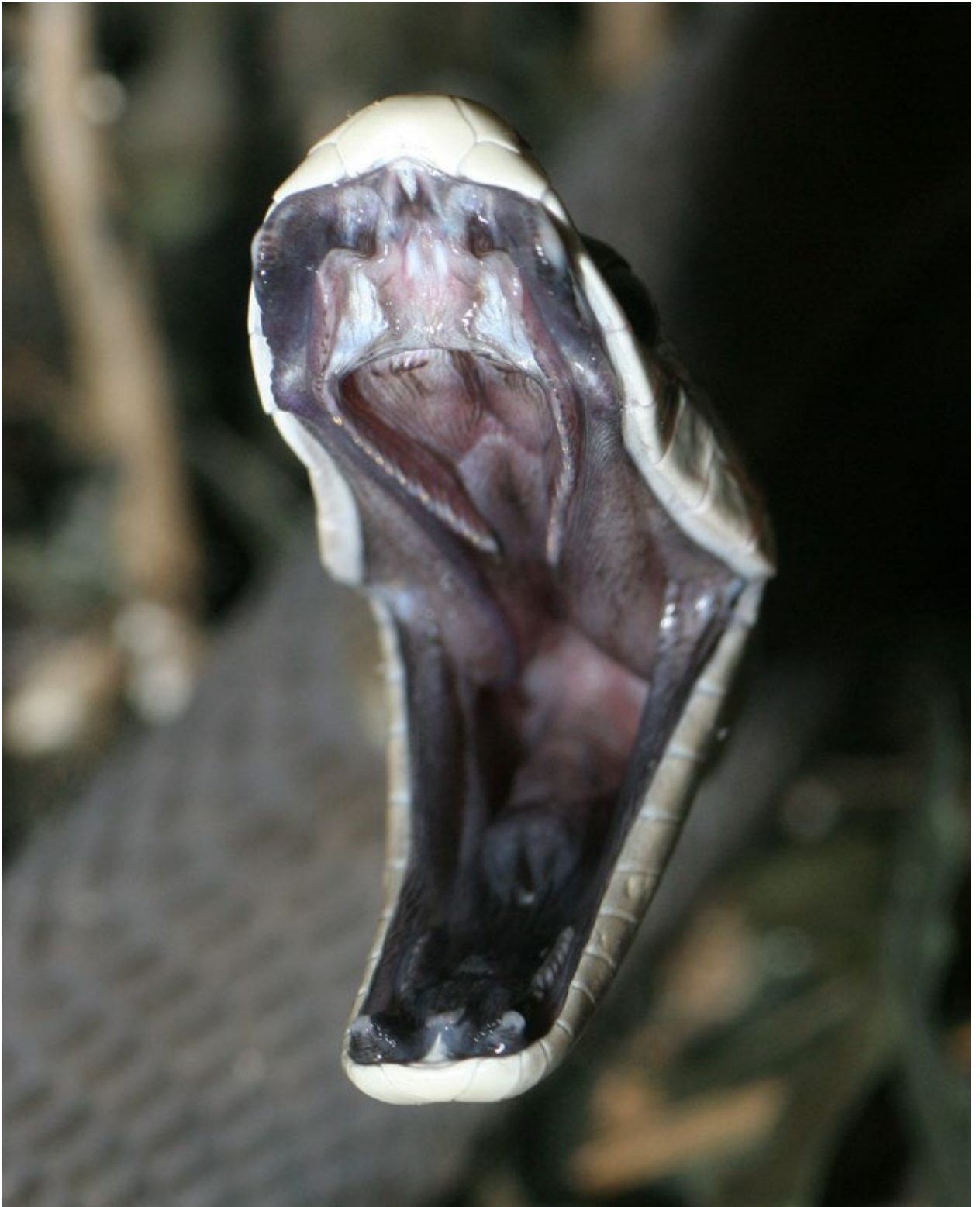


FOTO: TAD ARENSMEIER

Den sorte mamba med dens karakteristiske sorte mund.