Läkemedel slutar verka mot malaria

William Ondusye
Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2014
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

För de som ofta är ute och reser kan det vara bra att tänka till och förbereda sig innan man besöker vissa områden, framförallt i länder där malaria frodas. På sistone har läkemedel som länge använts slutat verka lika effektivt som de en gång gjorde. Man har upptäckt att parasiten som orsakar sjukdomen har blivit resistent mot läkemedlen på grund av mutationer, alltså ändring av dess DNA. Det finns olika typer av malaria och mot den dödligaste arten finns det endast ett läkemedel som än fungerar effektivt. Samhällets fattigaste invånare drabbas hårdast av problemet, då de inte har råd med detta läkemedel. Problemet har initierat många studier om parasitens genetik och vad exakt som orsakar den att bli resistent. Det är viktigt att förstå dess genetik i syfte att utrota en av världens genom tiderna dödligaste sjukdomar.

Bakgrund

Malaria är en myggspridd sjukdom som länge plågat mänskligheten. Årligen sker det nästan en miljon dödsfall och värst drabbade är de människor som bor söder om Sahara, framförallt gravida kvinnor och barn under 5 år. Malariamyggan sprider en encellig parasit som kallas *Plasmodium*. Den lever i människovärdens kropp där den tränger sig in i cellerna och förökar sig. Under sin livscykel lever *Plasmodium* växelvis i både leverceller och röda blodkroppar. Man insjuknar när de röda blodkropparna angripits (Fig. 1.).

Figur 1. Röda blodkroppar som infekterats av malaria-parasiten *P. falciparum*
Bild hämtad från: Centers for Disease Control and Prevention.
http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2704

Bekämpning av malaria

När man bekämpar insektsspridda sjukdomar är det vanligt att man använder sig av vektorkontroll. Det innebär att man tar död på organismen som sprider sjukdomen. Problemet med detta är att myggan har lyckats utveckla resistens mot insektsmedel. Därför är det minst lika viktigt att utveckla effektiva läkemedel mot sjukdomen.

Resistensutveckling och läkemedlets verkan

Det finns många olika typer av läkemedel som man idag använder för att bekämpa sjukdomen men ett växande problem är att många av dessa inte fungerar lika effektivt längre, till exempel det vanligen använda läkemedlet chloroquin. Man har kommit fram till att detta beror på att parasiten börjat utveckla resistens. Det finns olika typer av malaria och mot den dödligaste varianten, *Plasmodium falciparum* är det endast ett läkemedel, artemisinin, som än fungerar effektivt. Man använder fortfarande chloroquin mot andra typer av malaria men det har i stort sett övergetts mot just *P. falciparum.* Problemet med detta är att många människor, framförallt de hårdast drabbade, inte har råd med atemisininbehandling.

Olika läkemedel verkar på olika sätt. Chloroquin och artemisinin angriper parasiten när den befinner sig i blodkroppen. De ansamlas i parasitens digestiva vakuol (ett utrymme i parasitens kropp där den bryter ner beståndsdelar som den tagit in från människans blodkropp) där de blir skadliga och hämmar metabolismen. Andra typer kan påverka DNA-, respektive proteinsyntesen och de kan angripa parasiten under olika stadier i dess livscykel.

Artemisininkombinationsterapi

Läkemedel som härstammar från artemisinin används ofta i kombination med andra sorters läkemedel. Denna behandlingstyp kallas artemisininkombinationsterapi där det artemisininbaserade läkemedlet är den snabbt verkande parten som används tillsammans med en mer långsamt verkande part. Man kombinerar läkemedlen för att undivka att parasiten blir resistent mot artemisinin, samt att det inte måste tas i lika hög dos. Det är alltså viktigt att minska riskerna för resistens mot artemisinin.

Mutation leder till resistens

Man vet än inte hur exakt *P. falciparum* blir resistent men det studier har kommit fram till är att många gener hos parasiten ligger bakom. Av de olika gener man har tittat på finns det två anmärkningsvärda, ”*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter” (PfCRT) och *Plasmodium falciparum* multidrug resistance protein 1 (Pfmdr1).
Man har upptäckt att mutationer i dessa gener leder till att parasiten blir effektiv på att förhindra att läkemedel tas in i den digestiva vakuolen.

Slutsats

Parasitens biologi är väldigt komplex och det finns än mycket att lära sig om hur den fungerar. Tyvärr innebär det att sjukdomen hinner skörda fler liv innan man gör genombrott i läkemedelsutvecklingen. Dock är inte hoppet förlorat. Trots att man inte vet hur alla gener samspelar så har man ändå lyckats kartlägga parasitens hela genom. Av alla gener man studerar är det många studier som har visat att generna PfCRT och Pfmdr1 troligtvis har en viktig roll i resistensutvecklingen. Man håller även på att utveckla ett vaccin som hittills gett lovande resultat. Detta tyder på att man är på rätt väg att motverka problemet.

Mer information

Duraisingh MT, Cowman AF. 2005. Contribution of the pfmdr1 gene to antimalarial drug-resistance. Acta Tropica **94**: 181–190.

Ecker A, Lehane AM, Clain J, Fidock DA, 2012. PfCRT and its role in antimalarial drug resistance. Trends in Parasitology **28**: 504–514.

Gresty KJ, Gray K-A, Bobogare A, Taleo G, Hii J, Wini L, Cheng Q Waters NC. 2014. Genetic mutations in pfcrt and pfmdr1 at the time of artemisinin combination therapy introduction in South Pacific islands of Vanuatu and Solomon Islands. Malaria Journal **13**: 406.

Hall BF, Fauci AS. 2009. Malaria Control, Elimination, and Eradication: The Role of the Evolving Biomedical Research Agenda. The Journal of Infectious Diseases. **200**: 1639–1643.

Ondusye W. 2014. Malariaparasitens resistens mot läkemedel. Uppsala universitet.