

## *Mycobacterium tuberculosis* och den vita pesten

### Malin Ericstam

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2010

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

*Tuberkulos var ett så stort problem på 1800-talet att sjukdomen kallades den vita pesten. Upptäckten av antibiotika har dock gjort att sjukdomen nu går att behandla, så inte behöver vi i moderna Sverige oroa oss, eller? Faktum är att tuberkulos ökar igen och *Mycobacterium tuberculosis*, bakterien som orsakar sjukdomen, allt oftare har visat sig resistent mot mediciner. Ökningen är störst i utvecklingsländer, där sjukvårdssystemet fungerar sämre, och många dessutom lider av HIV/AIDS. Men även i Sverige har en kvinna dött, trots stora sjukvårdsinsatser, på grund av resistent tuberkulosbakterier. Inga nya mediciner har kommit fram på över 40 år. Så vad görs för att undvika en ny vit pest?*

### *Mycobacterium tuberculosis*

Tuberkulos är ett problem i världen idag. Troligen bär en tredjedel av världens befolkning på *M. tuberculosis* som orsakar tuberkulos. Problemet är större i utvecklingsländer där det finns brister i sjukvårdssystemet och där människor i stor utsträckning även lider av HIV/AIDS. I Sverige är det antagligen snarare så att var tionde människa bär på *M. tuberculosis*, vilket bara betyder att problemet är ännu större i vissa överrepresenterade länder. Som tur är har inte dessa två miljarder som bär på bakterien utvecklat aktiv tuberkulos. *M. tuberculosis* kan nämligen ligga vilande i kroppen, så kallad latent tuberkulos. Endast 5-10 % av de personer som bär *M. tuberculosis* utvecklar en aktiv sjukdom. Om immunförsvaret är nedsatt som vid HIV/AIDS är risken större för utvecklande till aktiv sjukdom. Det är de med aktiv tuberkulos som visar symptom och därmed också kan sprida sjukdomen vidare. Men vad händer om *M. tuberculosis*-bakterierna som sprids blir mer och mer resistent, vilket fallet är idag? Kan det leda till en modern vit pest? Kanske, men vad vi kan göra för att undvika detta är att titta närmare på *M. tuberculosis* för att få ökad kunskap. Varför är det ett så stort resistensproblem med just *M. tuberculosis* och går problemet att lösa?

#### Nyckelord

**Aktiv tuberkulos:** Person smittad med *M. tuberculosis* som visar symptom och kan smitta andra.

**Latent tuberkulos:** Person smittad med *M. tuberculosis* som dock varken visar symptom eller kan smitta andra.

**Resistensmekanism:** Mekanismer som gör bakterien motståndskraftig mot antibiotika.

**Mutation:** Förändring i DNA-sekvensen, vilket nedärvs till nästa generation.

## Mutationer

Ett stort problem är som nämnts resistens mot medicinerna som används för att behandla *M. tuberculosis*. Hur uppstår antibiotikaresistens? Antibiotikaresistens kan antingen vara en inneboende eller en förvärvad mekanism hos bakterien. Förvärvad resistens kan antingen fås via genöverföring mellan bakterier eller via mutationer. *M. tuberculosis* skaffar sig endast resistens via ansamlade av flera enskilda mutationer. Ingen genöverföring har setts hos *M. tuberculosis*. Vid antibiotikabehandlingen dör inte alltid alla bakterier utan vissa, som har speciella egenskaper, kan överleva. Dessa bakterier kommer sedan att dela sig och leva vidare och ge upphov till många fler bakterier som kan leva i kroppen trots antibiotikabehandling. Men vad är det som gör att dessa bakterier lever vidare?

Vid behandling av tuberkulos tar patienten förstahandsvalsmediciner under minst sex månader. De fem förstahandsvalsmedicinerna vid tuberkulosbehandling är isoniazid, rifampicin, etambutol, pyrazinamid och streptomycin. Vid resistens eller allvarliga bieffekter av dessa mediciner tas andrahandsvalsmediciner till. Dessa andrahandsvalsmediciner är para-amino-salicylsyra, kanamycin, fluorokinoloner, capreomycin, ethionamid, amikacin och cykloserin. Behandlingen är alltså lång, minst sex månader, och kräver flera mediciner. Tuberkulos går egentligen att behandla med bara en antibiotika men då ökar risken för resistens kraftigt. Även vid behandling med 4-5 mediciner uppstår relativt ofta resistens.

Vid isoniazidbehandling krävs det att isoniazid aktiveras till föreningen isonikotinsyrehydrazid för att verka. Den aktiva föreningen verkar sedan på ett enzym i syntesen av mykolsyra i cellväggen. Enzymet katalas-peroxidase aktiverar isoniazid. Uppkommer mutation i genen som kodar för enzymet förändras enzymet och aktiveringen sker inte lika effektivt. Resistens har uppkommit. Detta är ett exempel på hur resistens uppkommer via mindre effektiv aktivering av medicinen.

Resistens kan också uppstå om målet för medicinen förändras, vilket gör att medicinen binder sämre eller inte alls. Exempel på en sådan mutation är om genen för  $\beta$ -underenheten muterar.  $\beta$ -underenheten är en del av RNA-polymeraset, vars uppgift är att tillverka RNA. Rifampicin verkar på  $\beta$ -underenheten, vilket gör att transkription av DNA förhindras. Förändras  $\beta$ -underenheten kan rifampicin inte binda och resistens uppstår.

För alla tuberkulosmediciner har man sett en eller flera orsaker till resistens. Trots det finns det resistensmekanismer som ännu inte förklarats. Dessutom finns det antibiotika som inte alls verkar på *M. tuberculosis*, som makrolider och  $\beta$ -laktamer. Mot dessa finns redan inneboende resistensmekanismer.

## Andra resistensmekanismer

Inte bara förvärvade mutationer kan ge resistens, utan *M. tuberculosis* har även inneboende mekanismer som försvårar behandling. Bakterien har en mycket speciell cellvägg som har unika byggstenar. Bland annat består cellväggen av mykolsyra, som är en mycket lång

molekyl. Mykolsyran ger ett ovanligt tjockt yttermembran i cellväggen, vilket är svårare att genomtränga än ett tunnare. De unika byggstenarna kan också binda till varandra på ett annorlunda sätt gentemot andra bakterier. De kan ha fler bindningar sinsemellan, vilket ger ett mindre flytande yttre cellmembran. Ju mer flytande ett membran är desto mer genomtränglig är det. I detta fall är det tvärt om, vilket försvårar införel av antibiotika.

Bakterier har också effluxpumpar. Dessa effluxpumpar är proteiner i cellmembranet, och är till för att pumpa ut ämnen. Effluxpumparna kan också pumpa ut antibiotika och då bidra till resistens. Effluxpumparna kan induceras, det vill säga att utpumpningen ökar, av att antibiotika är närvarande. Dessa pumpar kan antingen vara specifika för en viss antibiotika och då ge resistens för just den eller verka mer allmänt och då verka för resistens mot flera olika mediciner.

### Erövrar immunförsvaret

Tuberkulos sprids via droppar när en sjuk person hostar, pratar eller nyser. Bakterien följer då med i dropparna, sprids via luften och kan inandas av en frisk person. I lungorna äts *M. tuberculosis* av makrofager, immunförsvarets egna ätarceller. I makrofagen finns nu bakterien i en fagosom, en avskild bubbla inuti makrofagen. Normalt skulle makrofagen döda bakterien genom att fagosomen, med bakterien, smälter ihop med en lysosom. En lysosom är en avdelning i våra celler med surt pH och nedbrytande enzymer, som bland annat dödar främmande bakterier. *M. tuberculosis* förhindrar dock att denna hopsmältning sker. På så sätt kan bakterien leva och föröka sig inuti makrofagen, skyddad från kroppens immunförvar. Bakterien utnyttjar alltså vår egen kropps försvar till sin egen fördel.

Makrofager är en del av det ospecifika immunförsvaret, som attackerar allt som är främmande. När kroppen har fått tid på sig att känna igen det främmande hotet rekryteras även *M. tuberculosis* specifika lymfocyter för att döda bakterien. Då bildas granulomat som är karakteristiskt för tuberkulos. Granulomat består av makrofager omringade av de specifika lymfocyterna. Runt dessa celler bildas en kalcifierad ”mur”. *M. tuberculosis* kan på detta sätt leva skyddat just på grund av vårt immunförvar. Majoriteten av *M. tuberculosis*-smittade lever med bakterien instängd och kontrollerad i latent tuberkulos. Vad som händer för dem med aktiv tuberkulos är att granulomat spricker. *M. tuberculosis* kan då hittas fria i luftvägarna och kan därmed spridas via exempelvis hostningar till nya personer, såsom beskrivits ovan. Bakterien kan också spridas till resten av kroppen och leda till död.

När *M. tuberculosis* ligger instängda och kontrollerade av vår kropp i granulomat så vet vi inte så mycket om hur bakterien beter sig. Man har sett fall där behandling på möss utförts men bakterien har inte dött. *M. tuberculosis*-bakterierna har trots det varit känsliga för medicinerna vid vidare försök på bakterierna utanför musens kropp. Uppenbarligen spelar förhållandena i kroppen in för medicinens effektivitet. Resistensmekanismen hos dessa vilande bakterier är okänd.

## Nya mediciner?

PA-824, TMC 207, moxifloxacin, gatifloxacin, SQ109 och linezolid genomgår alla medicinska tester som potentiellt nya tuberkulosmediciner. En sådan ny medicin skulle i så fall vara den första på över 40 år. PA-824 verkar särskilt intressant då den ger hopp om att kunna förkorta behandlingen. Mycket hopp och fokus vid forskning på tuberkulosmediciner läggs idag just på förkortad behandlingstid. Detta görs eftersom lång behandling bidrar till resistensproblemet, speciellt där sjukvårdssystemet inte är utvecklat. PA-824 ger också hopp om att kunna behandla multiresistenta och vilande bakterier. Eftersom TMC 207 och linezolid verkar på helt nya mål är de hoppfulla mediciner för behandling av multiresistenta bakterier. Då behöver bakterien nämligen utveckla ytterligare mutationer att lägga till sin samling för att vara resistent. Hopp finns alltså om att kunna undvika en ny vit pest. För att kontrollera *M. tuberculosis* behöver vi dock både jobba med det vi redan har, utveckla sjukvårdssystemet och fullfölja behandlingarna enligt instruktioner, men också se framåt mot nya mål. Det behövs forskning på de bakterier som idag inte kan behandlas, de vilande och uthålliga bakterierna. Även bättre kunskap om hur bakterierna beter sig i granulomat inuti vår kropp är nödvändig. Detta för att bättre kunna anpassa potentiella nya mediciner och nuvarande mediciner bättre till sjukdomstillståndet, men även för förkortad behandling, vilket ger mindre risk för resistensutveckling.

## Mer information

Vill du veta mer om tuberkulos, *M. tuberculosis* och/eller antibiotikaresistens rekommenderas följande läsning:

De Rossi E, Aínsa JA, Riccardi G. 2005. Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question. *FEMS Microbiology Reviews* **30**: 36-52.

Ericstam M. 2010. *Mycobacterium tuberculosis* – en avundsvärt framgångsrik bakterie. Självständigt arbete i biologi 15hp. Institutionen för biologisk grundutbildning. Uppsala Universitet.

Shi R, Sugawara I. 2010. Development of new anti-tuberculosis drug candidates. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* **221**: 97-106.

Sköld O. 2006. Antibiotika och antibiotikaresistens. 1:a uppl. Studentlitteratur. Lund.

Wade MM, Zhang Y. 2004. Mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in bioscience* **9**: 975-994.

WHO. 2010a. Tuberculosis. WWW-dokument:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>. Hämtad 2010-11-21.