

Antibiotika är till låns

Redan Alexander Fleming varnade för resistens



OLA SKÖLD, professor emeritus, institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet
Ola.Skold@imbim.uu.se

Värdet av den naturvetenskapligt grundade medicinens största triumf – förmågan att kunna kontrollera bakteriella infektioner med antibiotika – devalveras framför ögonen på oss [1]. Detta uppmärksammas naturligt nog i många sammanhang. Det kan vara intressant att erinra om att varningar för resistens förekommit alltsedan penicillinets kliniska introduktion för 75 år sedan. Den förste som varnade var faktiskt Alexander Fleming själv, som i en intervju i New York Times 1945 påpekade att alltför riklig användning av penicillin kunde leda till resistent bakterier.

Föreståndaren för Karolinska sjukhusets bakteriologiska laboratorium, Hans Ericsson, undervisade med kraft sina medicinstudenter på 1950-talet om att inte överanvända antibiotika. Han raljerade mot det som då kallades »antibiotika-paraply«, något som ansågs kunna onödiggöra strikt aseptik och noggrann hygien. Hans Ericsson med bakteriologkollegor såg också i början av 1950-talet nödvändigheten av att på laboratoriet kunna bestämma bakteriella patogeners känslighet för olika antibiotika och därmed också kunna konstatera resistens [2].

Tidiga varningar

Ett ytterligare exempel på förutseende varning för överanvändning av antibiotika är den sk Swann-kommitténs rapport, som presenterades för det brittiska parlamentet 1969. Läst i dag med ett nästan 50-årigt perspektiv är den imponerande i sin framsynthet. Kommittén påpekade särskilt den stora risken med snabb resistensspridning via den då nyligen uppmärksammade överföringen av plasmidburna resistensgener från bakterie till bakterie, också promiskuöst i den meningen att plasmider, eller R-faktorer som termen löd då, kunde överföras mellan olika patogena bakterierarter.

Rapporten medförde lagstadgade in-

skränkningar i användningen av antibiotika för djuruppfödning, något som i dag inte alls är tillåtet inom EU.

Framlidne mikrobiologkollegan Kurt Nordström och jag själv försökte också bidra till kännedomen om snabb resistensspridning via överförbara plasmider. I Läkartidningen 1972 ville vi varna för denna smittsamma resistens [3].

R-plasmider isolerades på 1960-talet

Överförbar, eller plasmidburen, antibiotikaresistens upptäcktes av två japanska mikrobiologer, oberoende av varandra, redan i slutet av 1950-talet. De publicerade dock sina resultat på japanska, och resultaten blev därmed inte kända i väst förrän 1963, då de beskrevs i en amerikansk översiktsartikel [4, 5].

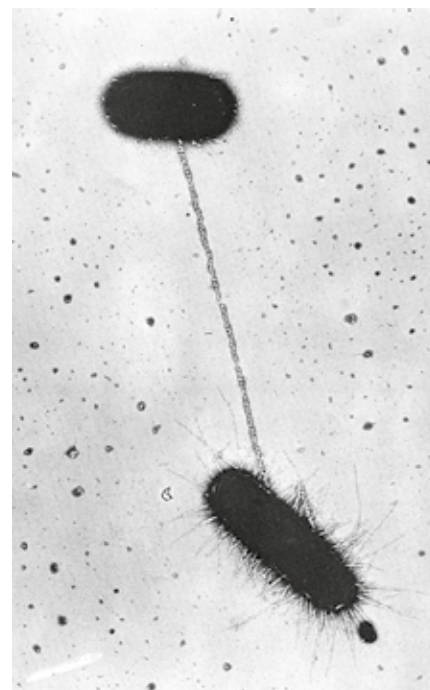
Medan denna artikel var under tryckning, påvisade den brittiska bakteriologen Naomi Datta förekomsten av överförbara plasmider med inkorporerade resistensgener, R-plasmider, i isolat av *Salmonella typhimurium*.

Hon blev först att isolera och karakterisera R-plasmider och konstaterade att mångfalden av R-plasmider med sina plasmidburna resistensgener och deras utbredning bland patogena bakterier mest sannolikt kunde förklaras genom det starka selektionstrycket från intensiv användning av antibiotika sedan 1940-talet.

Under detta selektionstryck rekombinerades resistensgener från det som kom att kallas resistomet med hos bakterier sedan länge befintliga effektiva genspridningsmekanismer för anpassning till skiftande miljöer. En sådan mekanism kunde utgöras av plasmider, dvs självreplikerande genetiska element utanför bakteriens kromosom, vilkas förekomst hos sjukdomsalstrande bakterier tidigare varit närmast okänd.

Publikation i Nature för 30 år sedan

Dessa plasmiders existens påvisades dock genom att söka efter potentiella R-plasmider hos bakterier insamlade innan antibiotika började användas. Studier av frystorkade bakterieisolat från 1910–1930-talen visade att överförbara plasmider var lika vanliga i patogena bakterier isolerade före antibiotikaeran som de är i dag, dock utan resistensgener.



Elektronmikroskopisk bild av hur R-plasmider överförs från bakterie till bakterie. Den långa förbindelsen (pilus) mellan bakterierna ska ses som en arm som drar bakterierna samman till cellkontakt, vid vilken plasmidöverföringen äger rum.

Senare studier visade att sådana plasmider i experiment lätt kunde inkorporera transposonburna resistensgener. Transposoner är genetiska element i bakterier. De kan inte replikera sig själva, men de kan vandra från kromosom till plasmid eller från plasmid till plasmid.

Allt detta visar på en resistensevolution, där resistensgener placerat sig i redan existerande plasmider för sin spridning.

Dessa resultat publicerades i Nature för 30 år sedan med kommentaren att resistensgenernas ursprung var okänt

SAMMANFATTAT

Redan 1945 varnade Alexander Fleming för antibiotikaresistens.

Jordbakterier rymmer det sk resistomet med uråldriga resistensgener som via genetiska mekanismer kan ta sig in i patogener.

Teixobaktin är ett nytt antibiotikum från en tidigare okänd värld av jordbakterier, som kanske kan ge oss respit från den antibiotikakollaps vi fruktar. På längre sikt behövs dock helt nya antibakteriella principer.

[6, 7]. Nu vet vi mer om varifrån de kommer.

Begreppet resistom myntas

För närmare 10 år sedan definierade kanadensiska forskare begreppet resistom, en term för att det i jordbakterier kan påvisas ett stort förråd av gener för antibiotikaresistens. Forskarna undersökte 480 stammar av jordlevande bakterier, renodlade från olika lokaler. Bakterierna prövades för resistens mot 21 olika antibakteriella medel inkluderande antibiotika samt också helt syntetiska ämnen som trimetoprim, kinoloner och sulfonamider [8].

Förvånande nog visade många av de isolerade jordbakterierna resistens mot 7–8 olika antibakteriella medel; två stammar visade resistens mot hela 15 av de 21 prövade medlen.

De flesta kliniskt använda antibiotika har sitt ursprung i jordlevande bakterier. Detta betyder alltså att sådana bakterier under sitt liv möter många olika antibiotika, inklusive dem de själva producerar, vilket evolutionsmässigt har lett till att de utvecklats försvarsmekanismer, resistens.

Uråldriga resistensgener

Samma forskargrupp visade också att resistensgenerna som utgjorde resistomet var uråldriga, eftersom de kunde påvisas i bakterier som isolerats från djupa lager i den kanadensiska tundran daterade till ca 30 000 år [9].

I en serie PCR-bestämningar identifierades jordbakterier som man i den tidigare studien hade sett härbargera gener för antibiotikaresistens. Sådana kunde påvisas i stor mängd, innehållande resistensgener för

tex penicillin i form av betalaktamas av TEM-typ, som är vanlig i dag, och även i form av ESBL (extended-spectrum betalactamases). Också gener för tetracyklin-, streptomycin- och erytromycinresistens kunde påvisas.

Intressant nog fann man också spår av de tre generna vanH, vanA och vanX, som tillsammans ger resistens mot vankomycin via en mekanism som uppträdde först 30 år efter vankomycins kliniska introduktion och som storligen förvånade den bakteriologiska världen när den upptäcktes hos patogena enterokocker på 1980-talet.

Antibiotikalånet förfaller till betalning

Resistensgener förekommer alltså sedan länge i den mikrobiella världen, från vilken vi också hämtat de antibiotika vi har och framställt industriellt i

stor skala. Kopiös användning av antibiotika har skapat ett väldigt selektionstryck för evolutionen att ta fram i naturen befintliga resistensgener, som nu via gentransporterande mekanismer överförs till de patogener vi vill behandla.

Därmed kan man säga att vi har lånat antibiotika från naturen och att lånet nu förfaller till betalning. De resistensmekanismer som antibiotika har samexisterat med sedan förhistorisk tid selekteras nu fram och invalidiserar i ökande grad vår förmåga att behandla bakteriella infektioner.

Nytt antibiotikum kan ge viss respit

Följderna av denna förlust kan bli förödande. På lång sikt är det därför nödvändigt att finna helt nya principer för antibakteriella läkemedel. I avvaktan på en sådan utveckling har helt nyligen en upptäckt gjorts som utlovar viss respit. Ett nytt antibiotikum har isolerats, inte från den typ av jordlevande bakterier som våra nuvarande antibiotika kommer ifrån, utan från bakterier, också från jord, men som hittills inte kunnat odlas på laboratoriet, eftersom alla nödvändiga tillväxtfaktorer inte kunnat definieras.

Tyska och amerikanska forskare har i samarbete utvecklat metoder för att isolera och odla sådana bakterier genom att innesluta jordprov i små kammare omgivna av semipermeabla membran och sedan inkubera dem nedsänkta i sin ursprungliga jordmiljö. Genom att med denna metod undersöka tiotusentals tidigare inte odlingsbara jordbakterier fann man ett isolat med antibiotisk effekt mot *Staphylococcus aureus*.

Från detta isolerades och strukturstämades ett nytt antibiotikum, teixobaktin, med mycket god effekt gentemot grampositiva patogener inklusive meticillinresistenta *S aureus* (MRSA) och vankomycinresistenta *S aureus* (VISA) [10]. Ytterligare undersökningar visade på god effekt gentemot andra patogener och på låg toxicitet, tex i musförsök.

Verkningsmekanismen visade sig likna den för penicillin, dvs hämning av bakteriens cellvägssyntes. Angreppspunkten var dock en annan, nämligen hämning av de lipidbetingade mekanismer som transporterar cellväggs (mureinets) byggstenar ut genom cellmembranet till mureinets byggplats.

I analogi med Flemings mutationsförsök från 1940-talet kunde man också visa att teixobaktin till skillnad från penicillin inte utsattes för resistensgivan-



Prontosil rubrum sulfonamid, det första selektivt verkan- de antibakteriella medlet för systemiskt bruk, introducerades på 1930-talet.

de mutationer hos *S aureus* genom odling i låga och i serieodling ökande koncentrationer av ämnet.

Resistens – ett evolutionsfenomen

Teixobaktin ter sig alltså som ett lovande nytt antibiotikum, något vi verkligen behöver. Det var decennier sedan ett i sann mening nytt antibiotikum kunde påvisas. Den tysk-amerikanska forskargruppen påpekar att denna värld av hittills inte odlade jordbakterier kan ses som ett ännu inte utforskat område för nya antibiotikafynd.

Resistensutveckling är emellertid ett biologiskt evolutionsfenomen som inte lär gå att hejda, bara förlångsamma genom minskat selektionstryck, minskad antibiotikakonsumtion. På längre sikt måste vi finna helt nya principer för antibakteriella läkemedel; förmodligen sådana som ingriper i bakteriernas tillväxtreglering, som är väsensskild från våra celler.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Sköld O. Antibiotics and antibiotic resistance. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2011.
2. Ericsson H, Högman C, Wickman K. A paper disk method for determination of bacterial sensitivity to chemotherapeutic and antibiotic agents. *Scand J Clin Lab Invest.* 1954;6 Suppl 11:23-36.
3. Nordström K, Sköld O. Smittsam resistens mot antibiotika – R-faktorer. *Läkartidningen.* 1972;69 Suppl 1:60-4.
4. Watanabe T. Infectious drug resistance. *Sci Am.* 1967;217:19-28.
5. Mitsuhashi S. Transferable resistance factor R. Tokyo: University of Tokyo Press; 1967.
6. Hughes VM, Datta N. Conjugative plasmids in bacteria of the »pre-antibiotic« era. *Nature.* 1983;302:725-6.
7. Datta N, Hughes VM. Plasmids of the same Inc groups in Enterobacteria before and after the medical use of antibiotics. *Nature.* 1983;306:616-7.
8. D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, et al. Sampling the antibiotic resistome. *Science.* 2006;311:374-7.
9. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011;477:457-61.
10. Ling LL, Schneider T, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature.* 2015;517:455-9.