

Hett på infektionsområdet

Flera genombrott att vänta under nästa decennium

Immunmodulering via cyto-kinsystemet är ett hett område, där stora framsteg bör ske under nästa årtionde. Nya antibiotika, som hindrar bakterier från att fästa på celltor, är ett annat forskningsområde med sannolikt förestående genombrott. Under 2000-talets första decennier kan terapeutiska vacciner få sitt definitiva genombrott, liksom antiviral terapi och vaccinproduktion i växter. Det sistnämnda är ett nytt och spännande forskningsfält, där jordbruk och biomedicin möts.

Under 1900-talet har stora omvälvningar skett när det gäller såväl infektionspanorama som dödlighet. Ledande dödsorsaker vid sekelskiftet, som pneumoni, tbc och enterit, ligger långt ner på listan idag. Istället har hjärtsjukdomar och cancer ryckt fram i industrialiserade länder. En annan stor skillnad är att dödsfallen i infektioner i början av 1900-talet i huvudsak drabbade barn. I dag är det de gamla och svaga som är överrepresenterade bland dem som avlider i infektioner i den utvecklade världen.

Trots stora succéer inom infektionsområdet under 1900-talet har även bakslag noterats. I slutet av första världskriget härjade spanska sjukan – en influensapandemi som orsakade i storleksordningen 20 miljoner dödsfall under bara något år. I början av 1980-talet startade aids-pandemin, vilken redan idag skördat minst 14 miljoner dödsfall, samtidigt som antalet nya aidsfall fort-

sätter att öka i tredje världens länder. Omkring 2,5 miljoner individer dör nu årligen i aids och cirka 5 miljoner nysmittas med HIV-1. Dessa exempel på oförutsedda pandemier illustrerar de potentiella riskerna för nya infektionsutbrott, stora som små, även under 2000-talet. Denna risk ställer fortsatt höga krav på såväl nationell som global infektionsövervakning.

Infektionsområdet är alltför inne i ett mycket dynamiskt skede och ett flertal terapeutiska genombrott är att vänta under det nya millenniets första decennium. Detta försök till översikt kan ses som några axplock ur det som sannolikt väntar oss.

Många sjukdomar har infektiös bakgrund

Upptäckten att *Helicobacter pylori* ger upphov till magsår startade en ny forskningsinriktning inom invärtesmedicinen. Ett flertal indicier talar idag för att luftvägsbakterien *Chlamydia pneumoniae* kan vara involverad i patogenesen till ateroskleros [1]. Denna bakterie infekterar majoriteten av individer under uppväxten. En persisterande lågradig bakterieproduktion i makrofager föreligger troligen hos alla smittade. Flera arbeten har belyst att makrofager som anrikas i intima-plack i den initiala processen av ateroskleros-omvandling innehåller DNA från *Chlamydia pneumoniae*. Bakterien har lokaliserats intracellulärt i makrofager med elektronmikroskopi, och har även kunnat isoleras ur dessa celler. Patogenetiska modeller i möss har också visat att *Chlamydia pneumoniae* kan ge upphov till aterosklerosförändringar. Svaret på frågan om även åderförkalkning kan ha infektiös bakgrund bör vi få något eller några år in på 2000-talet.

Nyligen har en grupp forskare påvisat *Chlamydia pneumoniae* i apoptotiska plack i hjärnan hos patienter med Alzheimers sjukdom. Överproduktion av beta-amyloid leder till apoptos av neuron. En hypotes är att en kronisk bakteriell infektion i hjärnan inducerar produktion av beta-amyloid, med ökad neuronal celledöd som följd.

En finländsk forskargrupp publicerade för något år sedan en ny hypotes för uppkomst av njursten [2]. I bakterie-

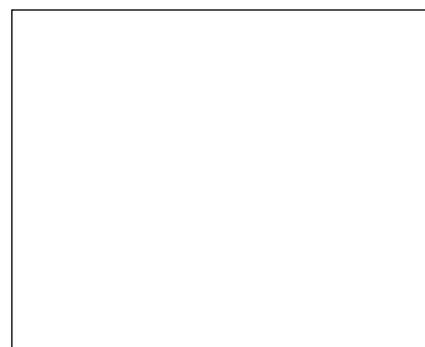


FOTO: SCHLUSTER/GREATSHOTS

SERIE Vision 2000

Tidigare artiklar i serien är publicerade i nummer 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 och 46/99.

odlingar av njursten har gruppen kunnat isolera en helt ny typ av bakterier, kallade nanobakterier. Dessa cirka 200–300 nanometer stora bakterier producerar kalk i cellmembranet och förefaller ha förmåga att ge upphov till kalkstenar. Bakterien kan isoleras i urinen från individer med njursten och från stenarna. Resultaten har lett till kliniska prövningar där patienter med recidiverande njursten profylaktiskt behandlas med antibiotika.

Omkring en procent av det humana genomet förefaller utgöras av inkorporerat endogent retrovirus. Normalt sett leder denna inkorporering ej till produktion av kompletta retroviruspartiklar. Intresse har nu fokuserats till SLE (systemisk lupus erythematosus) och ALS (amyotrofisk lateralskleros) med tanke på reaktivering av endogena retrovirus. Den bakomliggande teorin är att dessa virus kan ge upphov till lys av celler, vilket leder till immunaktivering via frisättning av immunogena, cellulära organeller som i sin tur utlöser både ett cellulärt och ett humoralt autoimmunt svar. Att autoimmuna sjukdomar i många fall kan ha infektiös bakgrund är en inte alltför originell hypotes. Ytterligare avslöjanden om detta bör komma en bit in på 2000-talet.

Nya terapeutiska möjligheter med immunmodulering

Vår kunskap om immunsystemets funktioner och effekter ökar idag närmast explosionsartat. Under de senaste

Författare

JAN ANDERSSON

professor/överläkare, infektionsklinik, Huddinge sjukhus

E-post: Jan.Andersson@infect.hs.sll.se

STEN IWARSON

professor/överläkare, infektionsklinik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.

E-post: sten.iwarson@infect.gu.se

40 åren har inte bara de celler som ingår i immunsystemet identifierats. Regleringen av dess effektorfunktioner, som antikroppsproduktion, cellulär cytotoxicitet och produktion av antimikrobiella och fria syreradikaler, har visats styras genom produktion av cytokiner. Dessa 30-talet endogena proteiner fungerar som immunsystemets hormoner. Vid hälsa befinner sig nivåerna i balans, det vill säga cytokiner med proinflammatorisk aktivitet balanseras av cytokiner med antiinflammatorisk effekt.

Infektioner leder i allmänhet till obalans i cytokinproduktionen, vilket bland annat ger upphov till de kliniska symtomen. Därför kan såväl över- som underproduktion av dessa mediatorer leda till sjukdomssymtom. Morgondagens infektionsterapier kan förhoppningsvis komma att innefatta läkemedel som återskapar balans mellan de olika cytokintyperna. Terapiarsenalen kommer sannolikt även att inkludera biologiska behandlingsformer, till exempel substitutionsterapi vid sjukdomstillstånd som beror på specifik cytokinbrist.

Ett exempel på detta är hepatit C-virus, där man räknar med minst 200 miljoner infekterade individer globalt. Det ger hos majoriteten upphov till en kronisk virusinfektion med risk för cirrosutveckling och levercancer. Hepatit C-virus nedreglerar specifikt produktionen av alfainterferon i infekterade leverceller, en av kroppens mest basala försvarsmekanismer mot virusinfektioner. Alfa-interferonterapi till hepatit C-virus-infekterade patienter återskapar sålunda ett fysiologiskt immunsvär. Om alfainterferon kombineras med ett antiviralt medel, till exempel ribavirin, som dessutom sannolikt stimulerar till cytotoxisk cellulär reaktion, förmår omkring hälften av de kroniskt hepatit C-virus-smittade att läka ut sin infektion. Även genitalt papillomvirus (vårtvirus) har samma förmåga att blockera alfainterferonsyntesen, och därvid etablera en kontinuerlig virusproduktion i genitalslemhinnan. Immunmodulering via cytokinsystemet är ett påtagligt hett ämnesområde, där stora framsteg bör ske under 2000-talets första decennium.

Terapeutiska vacciner i antågande

När det gäller framtida terapimöjligheter kan en titt i läkemedelsindustrins pipeline ge en viss uppfattning om vad som kommer på marknaden de närmaste åren. En rapport från »Pharmaceutical research and manufacturers of America» för något halvår sedan visade vad läkemedelsindustrin i USA satsar på inom infektionsområdet inför 2000-talet. Av 136 läkemedel under utveckling utgjordes cirka 30 procent av antivirala medel, medan vacciner och antibiotika stod för cirka 20 procent vardera. Nya im-

Tabell I. Exempel på angelägenheten att utveckla nya vacciner i USA, baserad på en expertbedömning av kostnad i förhållande till förväntad effekt.

	Nivå 1 (mest angeläget)	Nivå 2
Vacciner för profylax mot:	Cytomegalovirus Influenzavirus Grupp B-streptokocker (riskgrupper) Diabetes mellitus	Klamydia Hepatit C Herpes simplex Papillomvirus RS-virus Helicobacter pylori
Terapeutiska vacciner	Multipel skleros Reumatoid artrit Diabetes mellitus	Melanom

munmodulerare och andra biologiska läkemedel svarade för cirka 20 procent.

Satsningen på nya vaccintyper är intressant, och nyligen hölls en vaccinkonferens i regi av »Institute of medicine» i Washington DC, Vaccines for the 21:st Century. En expertkommitté lämnade därvid förslag på vilka vacciner man borde satsa på under de första två decennierna av det nya milleniet. Man tog i första hand hänsyn till förhållandet mellan förväntad kostnad och effekt när man försökte rangordna vaccinkandidaterna. De mest angelägna vaccinerna att utveckla från kostnadseffektsynpunkt placerades på nivå 1 och 2 (Tabell I).

Man använde för sin bedömning av kostnad i förhållande till förväntad effekt bland annat QUALYs (kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår). För nivå 1 gällde att aktuella vacciner skulle inte bara ge kostnadsfria QUALYs utan även ge rent ekonomiska besparingar. På nivå 2 bedömdes kostnaden per uppnått QUALY till under 10 000 amerikanska dollar. För nivå 4 (ej med i tabellen) bedömdes denna siffra hamna över 100 000 dollar. I denna senare kategori återfanns bland annat vacciner mot Borrelia, Epstein-Barrvirus, Shigella och enterotoxinproducerande E coli. Utgångspunkten för den amerikanska expertgruppen var i detta fall hemmamarknaden. Hade man haft utlännderna som utgångspunkt skulle tabellen naturligtvis sett annorlunda ut.

Under 2000-talets första decennier borde terapeutiska vacciner få sitt definitiva genombrott. Till de fyra sjukdomar som är listade i Tabell I kan man lägga flera som bör vara tillgängliga för vaccinterapi. Hit hör, förutom HIV-1, bland annat hepatit B och sannolikt vaccin mot olika tumörformer, inklusive melanom.

Växer framtida vaccinproducenter

Något eller några decennier in på 2000-talet torde utvecklingen av vaccinantigener i växter ha nått den kli-

niska horisonten. Olika typer av plantor kan med dagens genteknik bli både tillverkare och administratörer av vaccinantigener, vilket skulle underlätta vaccindistribution och administrering i många utvecklingsländer. Storskalig produktion av växtbaserade vacciner kräver egentligen inte mer än ordinär åkerbruksteknik, och skulle därför kunna ske på plats i tredje världens länder. Man studerar för närvarande växter som potatis och bananer. Om man kan få en banan att producera en procent av sitt totala proteininnehåll i form av rekombinanta vaccinproteiner så skulle detta motsvara ett flertal vaccindoser för småbarn.

Att använda plantor för vaccinproduktion och administration är ett nytt och spännande forskningsfält, där jordbruk och biomedicin möts. Det förefaller angeläget att denna forskning erhåller ekonomiskt stöd från offentliga källor, såväl nationella som globala, eftersom det inte är troligt att läkemedelsindustrin vill satsa större summor inom detta fält i dagsläget. Risken att man kortsiktigt inte får tillbaka satsade medel får bedömas som stor. Kundkretsen finns ju i huvudsak i tredje världens länder med dålig betalningsförmåga.

Nya antibiotikatyper

Under senare decennier har antibiotikaresistensen spridit sig med tilltagande hastighet, varför utvecklingen av nya antibiotika idag i huvudsak tar sikte på medel som har effekt på redan resistenta bakterier. Under 1980-talet var antibiotika inte något hetare forskningsområde för läkemedelsindustrin. Man nöjde sig med att vidareutveckla redan tillgängliga produkter, till exempel inom cefalosporingruppen. Under nittioalet har vi sett en kinolontrend, men även då med nya varianter av tidigare kända produkter. En ökad marknadsföring för att få sålt även relativt mediokra cefalosporin- och kinolonprodukter har bidragit till resistensutvecklingen totalt sett.

Det finns dock flera intressanta anti-

biotikagrupper som för närvarande är under utveckling. Hit hör streptograminerna vars verkningsmekanism påminner om den för makroliderna. En annan ny antibiotikaklass benämns oxazolidinoner. De är syntetiska substanser som verkar genom att hämma proteinsyntesen på ett nytt sätt. Linezolid blir det första preparatet på den svenska marknaden och har effekt mot bland annat resistenta *Staphylococcus aureus* och enterokocker.

Vad gäller innovationer borde antibiotika som hämmar kapselbildning eller toxinpåverkan vara goda alternativ att satsa på inför framtiden. Många bakterier är ofarliga om man lyckas oskadliggöra det toxin som bildas. Det är också välbekant att våra vanliga humanpatogener som pneumokocker och *Haemophilus influenzae* typ b är kapselbildande, vilket i hög grad försvårar situationen för kroppens försvarsmekanismer. Inom detta område är man på god väg att ta fram allt effektivare vacciner, vilket kanske kan bli vår räddning när resistensen fortsätter att öka.

En annan utvecklingsväg inom antibiotikaområdet är att studera de faktorer som bakterierna utnyttjar för att kunna vidhäfta och spridas vidare. Poängen är att försöka förhindra att bakterier lyckas känna igen och fästa till den mänskliga cellen. För att kunna infektera måste mikroberna först vidhäfta till receptorer som finns hos värdcellen. Vidhäftningen sker enligt nyckel-låsmodell, där nyckeln utgörs av adhesiva molekyler hos bakterien och låset är de receptorer som finns hos värdcellen. Denna kunskap utnyttjas bland annat i forskningen kring *Helicobacter pylori* i magsäcken och mot *E coli*-infektion i urinvägarna. Hypotesen är att läkemedel i form av antiadhesiva strukturer kan blockera nyckelmolekylerna på bakteriernas yta och därmed förhindra att bakterierna fäster på receptorn. Inom detta område är förväntningarna på ett terapeutiskt genombrott i början av 2000-talet stora.

Antimikrobiella peptider – ett specialområde

Ett annat intressant forskningsområde gäller antimikrobiella peptider. Tidigare har vi inte förstätt varför *E coli* dominerar i tarmen, α -streptokocker i munnen och *Döderleins baciller* i sli-dan, medan huden är koloniserad med en så kallad normalflora. Upptäckten av att epitelceller i huden och slemhinnan kontinuerligt producerar små polypeptider, så kallade antimikrobiella peptider, förklarar selektionen och dessa slemhinnors förmåga till barriärskydd mot bakteriell invasion. Det finns för närvarande cirka 150 olika endogena antimikrobiella peptider som är identi-

fierade. Var och en av dessa är riktad mot en speciell grupp av bakterier. Eftersom varje slemhinna har en specifik uppsättning av dessa proteiner förstår vi nu bättre varför olika bakterier koloniserar olika delar av kroppen.

Exempelvis har det nyligen visats att vid cystisk fibros är generna för de specifika antimikrobiella stafylokock- och pseudomonaspeptiderna avvikande. Detta förklarar varför just stafylokock- och pseudomonasinfektioner dominerar infektionsproblematiken vid cystisk fibros. Genetisk rekonstitution skulle här sannolikt få stor klinisk betydelse.

De flesta antimikrobiella peptiderna dödar mikroorganismer genom att åstadkomma porer i bakteriens, men inte i kroppens, cellmembraner. Även om det för närvarande finns problem med storskalig produktion av antimikrobiella peptider, finns inom detta område en stor potential för nya antibiotika. Hans Bohmans forskning antyder att grodans, noshörningens och människans antimikrobiella peptider liknar varandra evolutionärt (se intervju med Hans Bohman i *Läkartidningen* nr 18/96). Risken för bakteriell resistens förefaller därför ringa, vilket ytterligare bör öka intresset för terapeutisk användning.

I USA finns ett antal mindre företag som satsar på utveckling av peptidantibiotika. En substans testas för närvarande mot diabetesrelaterade bensärsinfektioner samt vid brännskador. Det är möjligt att peptidantibiotika kan bli användbara som läkemedel i större skala en bit in på 2000-talet, men idag återstår en hel del problem att lösa inom detta område [3, 4].

Ekologiska effekter bör uppmärksammas mera

Medan de kliniska effekterna av nya läkemedel diskuteras vitt och brett beaktas sällan dessas ekologiska konsekvenser. När det gäller antibiotika är detta i högsta grad en relevant fråga.

Vissa av substanserna bryts ner mycket långsamt, och så länge de är biologiskt aktiva fortsätter de att påverka miljön. Eftersom flertalet antibiotika naturligt produceras av mikroorganismer finns det enzymssystem i naturen som bryter ner dem. En del substanser bryts ner snabbt, andra mycket långsamt och vissa inte alls. Kinoloner är syntetiserade på laboratorium och mycket svåra för naturliga system att bryta ner. De metaboliseras bara till viss del i kroppen, och ett flertal av preparaten utsöndras i stort sett oförändrade. De kan påvisas i naturen årtal efter att de har använts, vilket innebär att det medel vi intar vid en urinvägsinfektion kan komma tillbaka till oss via dricksvattnet en tid senare.

Även tetracykliner kan finnas kvar i naturen som aktiva substanser under lång tid. Här är det framför allt resistensmekanismer hos bakterier som gör att substansen bryts ner långsamt. Det finns i detta sammanhang skäl att påpeka att vi har mycket goda antibiotika med liten ekologisk påverkan (kort ekoskugga). Hit hör till exempel vanligt penicillin V och amoxicillin. Ytterligare ett skäl att använda gamla beprövade antibiotika i första hand.

Nya antivirala medel behövs

Sedan aciklovir lanserades i slutet av 1970-talet mot herpes simplex-infektioner har ett drygt 20-tal nya antivirala läkemedel registrerats. De som är i bruk i dag utgörs till största delen av nukleosidanaloger, men aidsproblemet har medfört en stark satsning på antivirala medel mot HIV, vilket medför »spin-off»-effekter inom andra områden.

Flertalet av virusläkemedlen är virostatiska till sin effekt och påverkar inte virus persistens, bara dess replikation. Antiviral behandling av exempelvis HIV, Epstein-Barrvirus och hepatit B-virus illustrerar att virusreplikationen i majoriteten av fallen sätter igång omedelbart efter utsättande av läkemedlen. Substanser med andra verkningsmekanismer än dagens måste komma, och det är glädjande att nära en tredjedel av de antiinfektiva produkter som är under utveckling i USA utgörs av »antivirals».

Datordesignade molekyler, som selektivt inaktiverar virala enzymer eller hämmar receptorer, är redan på väg. Neuraminidashämmare som zanamivir är verksamma mot sialinsyra, som behövs för att släppa ut influensavirus från infekterade epitelceller, och har tagits fram på detta sätt.

Antiviral terapi mot akuta virusinfektioner ställer emellertid stora krav på snabb diagnos. Snabbt påvisande av antigen- och nukleinsyra med hjälp av specifika och billiga metoder blir ett viktigt krav inom virologin. Diagnostiken måste hålla jämna steg med utveckling av nya antivirala läkemedel. 2000-talets första decennier borde kunna bli den antivirala terapins definitiva genombrott.

Referenser

1. Grayston JT, Campbell LA. The role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 988-92.
2. Kajander EO, Ciftcioglu N. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8274-9.
3. Schroder JM. Epithelial peptide antibiotics. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 121-34.
4. Huttner KM, Bevins CL. Antimicrobial peptides as mediators of epithelial host defence. *Pediatr Res* 1999; 45: 785-94.