

Antibiotika och antibiotikaresistens

Camilla Christensson, Katedralskolan i Lund

I denna text beskrivs först översiktligt vad antibiotika och antibiotikaresistens är, för att sedan följas av fördjupande avsnitt med exempel på hur olika antibiotika fungerar på molekylnivå. Här presenteras även hur bakterier kan bli resistenta mot respektive antibiotikum. Därefter beskrivs hur antibiotikaresistens kan spridas mellan bakterier. Sedan presenteras kort nya angreppssätt. Slutligen presenteras olika dilemman med antibiotika och antibiotikaresistens på individnivå respektive samhällsnivå. Syftet med denna text är att ge fördjupade kunskaper om antibiotika och antibiotikaresistens för att underlätta undervisningen om detta ämnesområde. Samtidigt innehåller vissa avsnitt av texten grundläggande biologikunskaper. De finns med för att texten även ska kunna läsas av lärare som inte har biologi i sin grundutbildning.

Min erfarenhet är att en del gymnasieelever tror att antibiotika slår mot både bakterier och virus, att det är kroppen som blir resistent mot antibiotika samt att de inte behöver fortsätta ta hela antibiotikakuren när de mår bättre igen, men tar överblivna tabletter när de känner sig sjuka nästa gång. Detta är i linje med vanliga missuppfattningar hos en del högstadiееlever och den svenska allmänheten. På det nationella provet i biologi för årskurs 9 vårterminen 2015 hade elever svårt att förklara varför antibiotika blir mindre verksamt ju oftare det används, och en vanlig missuppfattning var att det är kroppen som blir resistent mot antibiotika (Lind Pantzare, Abrahamsson, Almarlind & Lundgren, 2015). Den svenska allmänheten har generellt en hög kunskap om antibiotika och antibiotikaresistens jämfört med andra länder. En del tror dock att antibiotika hjälper mot virusinfektioner och vanlig förkylning och drygt två tredjedelar tror att det är människor som blir resistenta mot antibiotika, men det är framförallt kunskap om hur antibiotikaresistens sprids som saknas (Vallin, Polyzoi, Marrone, Rosales-Klintz, Tegmark Wisell & Stålsby Lundborg, 2016).

Gustav Bohlin har i sin doktorsavhandling (2017) sammanställt hur antibiotikaresistens presenteras i svenska medier. Antibiotikaresistens rapporterades bero på onödig användning av antibiotika samt brist på sjukvårdshygien, och att den därför kan minskas om politiker och läkare ser till att minska förskrivningen av antibiotika respektive förbättrar hygienrutinerna inom sjukvården och ökar möjligheten att isolera infekterade patienter (Bohlin, 2017). En uppmaning till patienter att inte förvänta sig eller kräva antibiotika vid läkarbesök fanns, men det saknades information om att antibiotika inte är

verksamt mot virusinfektioner och vikten av att fullfölja den ordinerade antibiotikakuren (Bohlin, 2017).

I en amerikansk studie framkom att studenter inte insåg att det finns antibiotika som slår mot flera olika bakterier, eller att olika antibiotika kan slå mot olika funktioner i bakterier (Stevens et al., 2017). Författarna drog slutsatsen att lärare bör undervisa om mer än ett antibiotikum och mer än ett angreppssätt.

För att kunna diskutera och ta ställning till olika dilemma om antibiotika och antibiotikaresistens behöver gymnasieelever därför till exempel förståelse för:

- vad antibiotika är
- varför antibiotika slår mot bakterier, men inte mot virus eller eukaryota celler
- varför till exempel penicillin inte kan användas mot alla bakterieinfektioner
- varför kroppens normalflora kan slås ut av antibiotika och vilka konsekvenser det kan få
- vad antibiotikaresistens är
- hur antibiotikaresistens uppkommer och sprids.

Bohlin studerade även vilken kunskap som krävs att elever får med sig från skolan för att få en förståelse för hur ansvarslös och onödigt användning av antibiotika kan leda till en ökning av antibiotikaresistenta bakterier. Ett sätt att undervisa om antibiotikaresistens är att göra det i samband med undervisningen om evolution (Bohlin, 2017). Det är viktigt att förstå naturlig selektion, framförallt begreppet slumpmässighet, och att det handlar om förändringar i bakteriernas DNA och hur dessa förändringar sprids vidare till andra bakterier. När undervisningen om antibiotikaresistens och evolution kombinerades och inkluderade förklaringar på DNA-nivå, ökade högstadielävers förståelse för att antibiotikaresistenta bakterier uppkommer slumpmässigt på grund av mutationer, inte för att de behöver utveckla antibiotikaresistens (Bohlin, 2017). I det centrala innehållet för Biologi 2 på gymnasiet står antibiotika och evolutionära processer som en gemensam punkt, men det saknas i kursplanerna för Naturkunskap (Skolverket, 2011). Det kan därför vara bra att ha detta i åtanke om du som lärare vill ta upp antibiotika och antibiotikaresistens i en kurs i naturkunskap.

Vad antibiotika är och hur antibiotikaresistens uppkommer

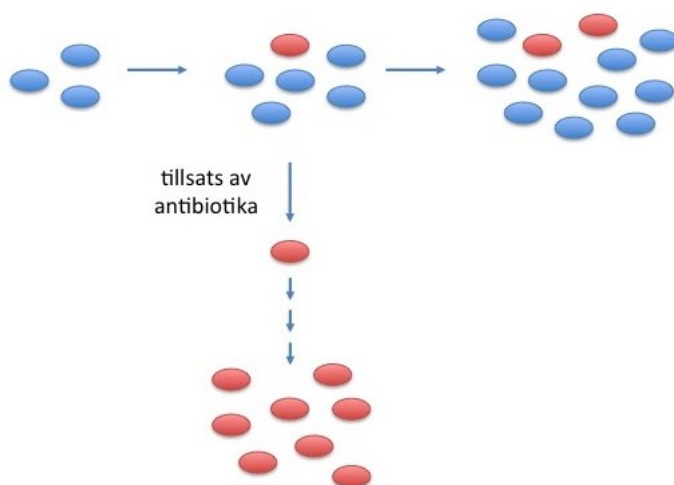
Begreppet *antibiotika* kommer från grekiskan och betyder 'mot liv'; antibiotikum är singularformen och antibiotika är pluralformen. Det är substanser som levande organismer producerar och som kan skydda dem mot andra levande organismer.

I dagligt tal används begreppet antibiotika för alla läkemedel mot bakterier, men farmakologiskt kallas de som syntetiserats och inte har någon motsvarighet i naturen för *antibakteriella kemoterapeutika*. I den här texten har jag valt att använda begreppet antibiotika för alla läkemedel mot bakterier. Dessa kan antingen vara *baktericida* som avdödar bakterierna, eller *bakteriostatiska* som hämmar tillväxten av bakterierna.

Det är naturligt för bakterier och svampar att producera antibiotika för att avdöda eller hämma tillväxten av bakterier, som till exempel konkurrerar om samma näring. Därför finns även *antibiotikaresistens* naturligt för att skydda sig mot antibiotika, dels hos bakterien som producerar antibiotikumet för att inte själv påverkas, dels hos andra bakterier som en del av evolutionen. Mutationer uppkommer slumpmässigt vid replikationen då DNA kopieras inför varje celledelning. Dessa förs vidare till nästa generation. Ibland resulterar mutationen i en gynnsam effekt, ibland en negativ och ibland påverkas bakterien inte alls. Om mutationen leder till en gynnsam effekt kommer de bakterier som har mutationen att gynnas och ha lättare att överleva än de bakterier som inte har mutationen. Det är alltså inte så att bakterierna muterar för att bli resistent mot antibiotika. Det är snarare så att i närvaro av antibiotika skapas ett selektionstryck för de bakterier som redan är resistent. Dessa kan föröka sig medan övriga bakterier dör ut (se Figur 1).

Figur 1.

Schematisk skiss över hur antibiotikaresistens kan uppkomma i en bakteriepopulation. Varje pil representerar en generation celledelning. Det sker slumpmässigt en mutation vid celledelning och en bakterie (röd) blir resistent mot ett antibiotikum. Mutationen förs vidare till nästa generation, men det spelar ingen roll så länge det inte finns något antibiotikum i omgivningen. I närvaro av antibiotikumet dör alla bakterier utom den eller de som är resistent mot det antibiotikumet. Dessa bakterier förökar sig och hela bakteriepopulationen kommer att bestå av resistent bakterier.



Eftersom detta är en naturlig process kan man lite förenklat säga att antibiotikaresistens finns överallt och har alltid funnits. De antibiotikaresistenta bakterierna kan sedan spridas till människor som får en infektion som inte kan behandlas med antibiotikan.

Nedan följer en beskrivning av olika antibiotikas verkningsmekanismer på molekylär nivå, vilka sjukdomar de används mot samt resistens mot respektive antibiotikum på gennivå. Jag har valt att beskriva några vanliga antibiotika som gymnasieelever kan känna till, några klassiska antibiotika som är vanliga att använda om man vill studera bakterier och antibiotika på laborationer i skolan samt några antibiotika som är viktiga i behandlingen av stora globala infektionssjukdomar. För att fungera som läkemedel måste antibiotikan slå mot bakterier, men inte påverka cellerna i människokroppen. Antibiotikan nedan är indelade efter hur de slår mot bakterierna; de som slår mot cellväggssyntesen, proteinsyntesen respektive nukleinsyrasyntesen.

Antibiotika som slår mot cellväggssyntesen

De flesta bakterier har en cellvägg utanför cellmembranet och delas in i olika grupper, beroende på hur deras cellvägg är uppbyggd (Figur 2). Det finns grampositiva och gramnegativa bakterier som har fått sina namn beroende på hur de färgas in av

kristallviolett och neutralrött, samt mykobakterier som inte färgas in av dessa. Virus och de eukaryota cellerna i människokroppen har inga cellväggar. Antibiotika som slår mot bakteriernas cellväggar påverkar därför varken virus eller kroppens celler.

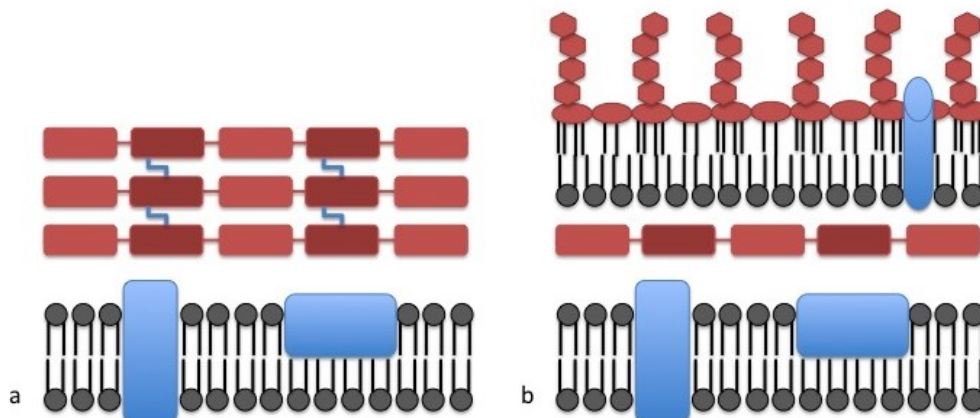
Grampositiva bakteriers cellvägg består av ett tjockt lager peptidoglykan som byggs upp av långa kedjor av repeterande enheter av ett sockerderivat och en oligopeptid.

Sockerderivatet är muraminsyra eller glukosamin som hålls samman av beta-1,4-bindningar. Oligopeptiden består av aminosyrorna L-alanin, D-glutaminsyra, D-alanin, L-lysin och glycyl (Anderson, Groundwater, Todd & Worsley, 2012). Grampositiva bakterier har enzymet transpeptidas som bildar tvärbindingar i peptidoglykan, genom att binda ihop två oligopeptider från två närliggande peptidoglykankedjor.

Gramnegativa bakteriers cellvägg består av ett tunt lager peptidoglykan och ett yttermembran med lipopolysackarider.

Figur 2.

Schematisk skiss över a) grampositiva och b) gramnegativa bakteriers cellväggar. Båda grupperna bakterier har ett cellmembran (längst ned i figuren) uppbyggt av fosfolipider och membranproteiner. Utanför detta cellmembran har grampositiva bakterier en cellvägg som består av ett tjockt lager peptidoglykan som hålls ihop av tvärbindingar. Gramnegativa bakterier har i stället ett tunt lager peptidoglykan och ett yttermembran med lipopolysackarider och membranproteiner som porin.



Mykobakteriers cellvägg består av ett tunt lager peptidoglykan och ett tunt lager arabinos och galaktos med mykolsyra (Anderson et al., 2012).

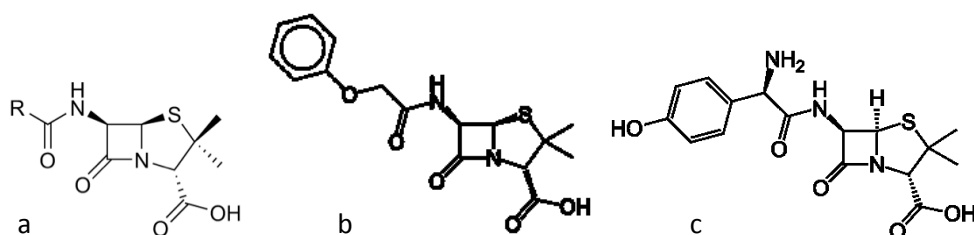
Penicillin

Penicillin påverkar uppbyggnaden av bakteriers cellväggar. Det är en grupp antibiotika från mögelsläktet *Penicillium*. De innehåller alla en kvadratisk struktur med kväve och

dubbelbundet syre i mitten av molekylen (Figur 3). Denna kallas betalaktamring och är den verksamma delen. Penicillin hör därför till antibiotikaklassen betalaktamer.

Figur 3.

Penicillin är en grupp antibiotika från mögelsläktet *Penicillium*. a) R-gruppen varierar i den kemiska strukturen för olika penicilliner. Den kvadratiska strukturen med kväve (N) och dubbelbundet syre (O) i mitten av molekylen är betalaktamringen och är den verksamma delen. b) Fenoximetylpenicillin och c) amoxicillin är två exempel på vanliga penicilliner.



Gymnasieelever kan känna till Kåvepenin®, som är ett vanligt läkemedel mot till exempel streptokocker som orsakar halsfluss och pneumokocker som orsakar lunginflammation. Det innehåller den aktiva substansen fenoximetylpenicillin. Ett annat exempel är Amimox® som innehåller den aktiva substansen amoxicillin. Både fenoximetylpenicillin och amoxicillin tillhör gruppen penicillin. Andra grupper av betalaktamer är till exempel cefalosporin och karbapenem.

Penicillin binder till PBP (penicillinbindande proteiner) som är en grupp av flera olika enzymer som är transpeptidaser (Anderson et al., 2012 s. 15). Penicillin fungerar mot grampositiva bakterier eftersom det förhindrar att tvärbindingarna i peptidoglykanlagret bildas. Betalaktamringen i penicillin hämmar enzymet transpeptidas genom att binda till dess aktiva yta. Cellväggssyntesen blockerar eftersom tvärbindingarna inte längre kan bildas. Då lyserar bakterierna och dör, eftersom det inte längre finns en skyddande cellvägg.

Hos gramnegativa bakterier skyddar lipopolysackaridlagret dem. Dessutom finns inte tvärbindingarna mellan peptidoglykankedjor. Mot gramnegativa bakterier måste man därför använda ett antibiotikum som blockerar proteinsyntesen eller nukleinsyrasyntesen i stället (se avsnitten *Antibiotika som slår mot proteinsyntesen* respektive *Antibiotika som slår mot nukleinsyrasyntesen* nedan).

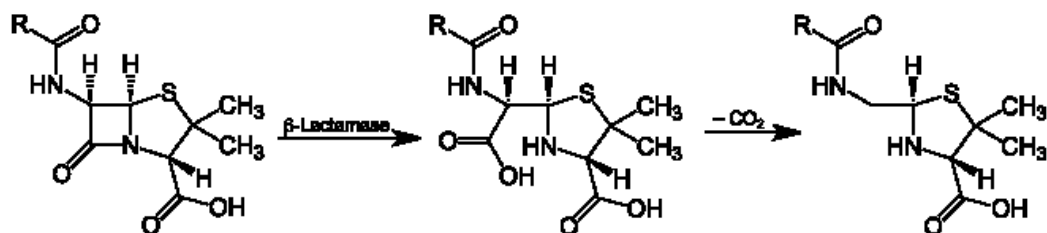
Resistens mot penicillin

Ett sätt som bakterier kan bli resistenta mot penicillin är genom en extra gen som kodar för enzymet betalaktamas, som bryter ner betalaktamringen i penicillin (Figur 4). Då kan

inte penicillin längre förhindra att tvärbindingarna i peptidoglykan bildas, eftersom det inte längre kan binda in till och hämma enzymet transpeptidas.

Figur 4.

Enzymet betalaktamas hydrolyserar betalaktamringen i penicillin, vilket följs av en dekarboxylering.



Betalaktamas är en typ av enzym som spjälkar betalaktam och därför ger upphov till resistens mot vanliga antibiotika av betalaktam-typ: penicilliner och många cefalosporiner. Betalaktamaser med utvidgat spektrum ger förutom detta också upphov till resistens mot några ytterligare typer av antibiotika. ESBL står för Extended Spectrum Betalactamase (det vill säga betalaktamas med utvidgat spektrum) och är en beteckning på en grupp av enzymer som finns hos vissa multiresistenta bakterier.

Ett annat sätt som bakterier kan bli resistenta mot penicillin är genom en muterad gen som kodar för en variant av enzymet transpeptidas. Betalaktamringen i antibiotikumet kan inte binda in till denna variant av enzymet och därmed blockeras inte cellvägssyntesen. Detta gäller till exempel för MRSA – meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*. Meticillin är en form av penicillin. Observera att MRSA inte står för multiresistenta stafylokocker, vilket är en vanlig missuppfattning. Den är dock även resistent mot flera andra antibiotika som innehåller betalaktamringen.

Antibiotika som slår mot proteinsyntesen

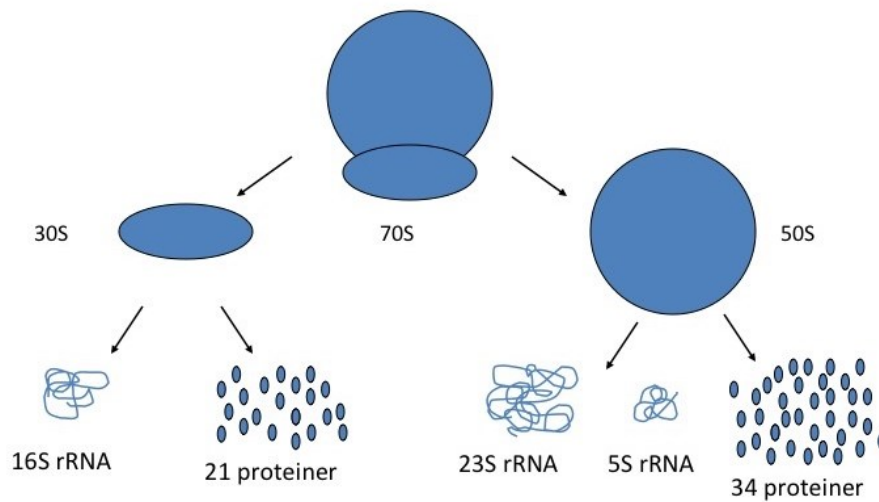
Vid proteinsyntesen, då mRNA translateras till proteiner, har ribosomen flera viktiga uppgifter. Fria aminosyror binds först till tRNA med esterbindningar. Dessa aminosyra-tRNA-komplex binds sedan till mRNA med vätebindningar med hjälp av ribosomen. Ribosomen binder sedan ihop aminosyror till varandra med peptidbindningar, och proteinet byggs upp.

För att förstå hur proteinsyntesen kan hämmas med hjälp av antibiotika, behöver vi titta på hur bakteriernas ribosomer är uppbyggda. De består av två subenheter som benämns 30S och 50S (där S står för Svedbergenhet och är en sedimentationskonstant vid ultracentrifugering). Dessa består i sin tur av tre ribosomala RNA-molekyler (rRNA) och 55 ribosomala proteiner (se Figur 5 och 6). Det finns tre olika bindningsställen för

tRNA i den stora subenheten: A för aminoacyl-tRNA, P för peptidyl-tRNA och E för exit. Under proteinsyntesen förflyttas ribosomen längs mRNA. Aminosyra-tRNA-komplexet binder in till A. När peptidbindningen har skapats mellan aminosyran och den växande peptidkedjan förflyttas den till P. När den har släppt den växande peptidkedjan till nästa aminosyra-tRNA-komplex förflyttas den till E och släpper sedan ribosomen.

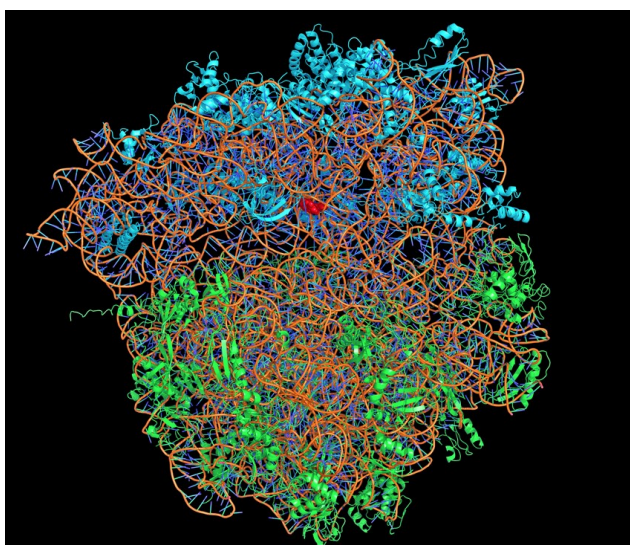
Figur 5.

Schematisk skiss över ribosomen i bakterier.



Figur 6.

Nobelpriset i kemi 2009 gick till Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz och Ada E. Yonath för att de har visat hur ribosomen ser ut och fungerar på atomnivå med hjälp av röntgenkristallografi. Bilden visar en bakterieribosom där rRNA-molekylerna är färgade i orange, den lilla subenhetens proteiner är blå och den stora subenhetens proteiner är gröna. En antibiotikamolekyl (röd) sitter bunden till den lilla subenheten. (© Kungliga Vetenskapsakademien bildcredit)



Eukaryota ribosomer i cytoplasman är uppbyggda på motsvarande sätt, men av andra molekyler och subenheterna är lite större (40S och 60S). Antibiotika som slår mot bakteriernas proteinsyntes påverkar därför inte dessa ribosomer. Däremot liknar ribosomerna i de mänskliga mitokondrierna bakteriernas ribosomer. Därför kan höga doser av antibiotika ge biverkningar, eftersom ribosomerna i mitokondrierna kan påverkas. Detta gäller framförallt för tetracyklin och kloramfenikol (Simonsen, Hasselström & Lysaa, 2012).

Antibiotika som slår mot bakteriernas proteinsyntes påverkar inte heller virus, eftersom de inte har egen proteinsyntes utan förlitar sig på värdcellens (eukaryota cellers) proteinsyntes.

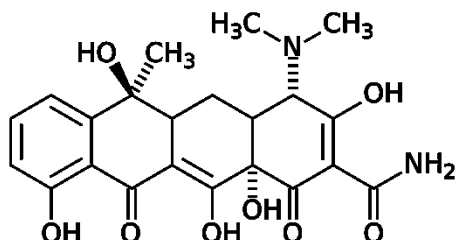
Fyra vanliga antibiotika som hämmar bakteriers proteinsyntes är tetracyklin, streptomycin, kloramfenikol och erytromycin. Alla hämmar ribosomernas funktion vid proteinsyntesen i bakterier.

Tetracyklin

Tetracyklin isolerades från bakterien *Streptomyces aureofaciens*. Molekylen består av fyra ringar, därav namnet tetracyklin (Figur 7).

Figur 7.

Strukturformel för tetracyklin. Molekylen har fyra ringar, därav namnet tetra-cyklin.



Tetracyklin interagerar med den lilla 30S-subenheten i ribosomen, och förhindrar att aminosyra-tRNA-komplexet binder in till ribosomen. På så sätt förhindras fortsatt infogning av aminosyror i peptidkedjan och bakteriernas proteinsyntes hämmas. Tetracyklin binder kompetitivt och reversibelt till ribosomen, och är därför ett bakteriostatiskt antibiotikum (Anderson et al., 2012).

Tetracyklin är ett bredspektrum antibiotikum och verkar både mot grampositiva och mot gramnegativa bakterier. Det diffunderar passivt in i mänskliga celler och transporteras aktivt in i bakterierna. Tetracyklin kan därför användas som behandling mot bakterier som kan finnas intracellulärt som rickettsier, mykoplasmor och klamydier (Simonsen et al., 2012).

Gymnasieelever kan känna igen tetracyklin som ett läkemedel som används vid svår akne. I puberteten förändras hormonbalansen i kroppen. Könshormonerna gör att det bildas mer talg i talgkörtlarna. Samtidigt ökar halten av bakterien *Propionibacterium acnes* i talgkörtlarna. Bakterierna bryter ner fett i talget till fettsyror, som läcker ut till vävnaden runt talgkörtlarna. Det leder till att vävnaden blir inflammerad och akne uppstår. Tetracyklin minskar mängden bakterier och motverkar inflammationen i talgkörtlarna (1177 Vårdguiden, 2021).

Tetracykliner binder till metalljoner, som magnesium och kalcium, och fälls ut till olösliga komplex (Anderson et al., 2012). Därför hämmas effekten av samtidigt intag av bland annat mjölk och andra kalciumhaltiga livsmedel. En biverkning av tetracyklin är tandemaljskador och missfärgning av växande tänder samt en påverkan på växande skelett. Därför bör inte tetracyklin ges till barn eller gravida (Simonsen et al., 2012).

Tetracykliner har även använts inom veterinärmedicin och upptäcktes öka tillväxten hos boskapsdjur i slutet av 1940-talet (Anderson et al., 2012). Tetracyklin tillsattes i fodret i låga koncentrationer. Det ledde till att det kom ut låga halter av tetracyklin i miljön, vilket ledde till ett ökat selektionstryck och därmed en ökning av bakterier resistent mot tetracyklin.

Resistens mot tetracyklin

Bakterier kan bli resistenta mot tetracyklin på tre olika sätt (Anderson et al., 2012):

- transportproteiner som pumpar ut tetracyklin ur bakteriecellen
- ribosomala skyddsproteiner; när tetracyklin binder in till ribosomen, binder skyddsproteinet in i närheten så att konformationen ändras och tetracyklin lossnar från ribosomen igen
- enzymer som bryter ner tetracyklin

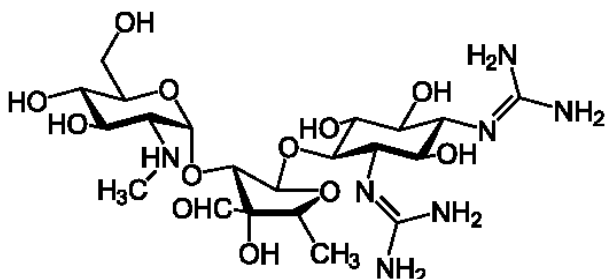
Alla dessa sätt beror på gener som kodar för transportproteiner, skyddsproteiner eller nedbrytande enzymer.

Streptomycin

Streptomycin isolerades från bakterien *Streptomyces griseus* och tillhör antibiotikaklassen aminoglykosider som har aminogrunder bundna till sockerenheter (Figur 8).

Figur 8.

Strukturformel för streptomycin med aminogrunder bundna till sockerenheter.



Streptomycin interagerar också med den lilla 30S-subenheten i ribosomen. Det binder in till det ribosomala proteinet S12 och förhindrar processen att endast rätt aminosyra-tRNA-komplex kan binda in till mRNA och till ribosomen (Anderson et al., 2012). Det innebär att fel aminosyra-tRNA-komplex kan binda in, vilket orsakar felläsning av mRNA. Detta leder i sin tur till att det bildas proteiner med felaktig aminosyrasekvens och därför inte fungerar som de ska. Streptomycin har därför en baktericid effekt. Det verkar både mot grampositiva och mot gramnegativa bakterier, framförallt aeroba bakterier. Det beror på att streptomycin tas upp av bakterierna via syreberoende transportsystem, som saknas eller inte är lika effektiva i anaeroba bakterier (Simonsen et al., 2012). Streptomycin är avregistrerat som läkemedel i Sverige och har ersatts av aminoglykosiderna amikacin, gentamicin och tobramycin. Streptomycin är dock vanligt vid laborationer med bakterier och antibiotika i skolan.

Aminoglykosider är polära med sina många hydroxi- och aminogrunder. De ges därför ofta parenteralt via intravenös injektion, eftersom de inte absorberas från tarmen (Simonsen et al., 2012). Trots att aminoglykosider har använts i Sverige under många år, har det utvecklats relativt lite resistens mot detta antibiotikum vilket skulle kunna bero på att parenteral administration inte påverkar tarmfloran (Simonsen et al., 2012).

Resistens mot streptomycin

Bakterier kan bli resistenta mot aminoglykosider på tre olika sätt (Anderson et al., 2012; Simonsen et al., 2012):

- minskat upptag av aminoglykosider i bakteriecellerna, på grund av förändringar i det syreberoende transportsystemet
- enzymer som modifierar aminoglykosider, genom att till exempel sätta på en acetylgrupp, fosfatgrupp eller nukleotidgrupp, så att de inte kan binda in till proteinet S12 i 30S-subenheten av ribosomen
- förändrat protein S12 i 30S-subenheten av ribosomen så att aminoglykosider inte kan binda in

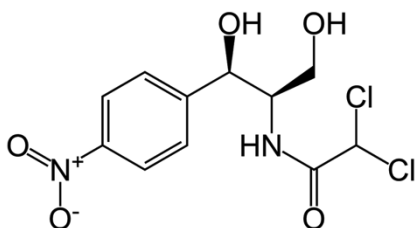
Alla dessa sätt beror på gener som kodar för proteiner i transportsystemet eller enzymer, eller på mutationer i genen som kodar för protein S12 i ribosomen.

Kloramfenikol

Kloramfenikol isolerades från bakterien *Streptomyces venezuelae*. Molekylen har kloratomer bundna till sig (Figur 9).

Figur 9.

Strukturformel för kloramfenikol.



Kloramfenikol binder in till den stora 50S-subenheten i ribosomen och blockerar det enzymatiska steget där aminosyror kopplade till tRNA binds till varandra med hjälp av enzymet peptidyltransferas (23S rRNA). Det är alltså ett ribosomalt RNA-enzym (ett ribozym) som bildar peptidbindningarna mellan aminosyror i den växande peptidkedjan under proteinsyntesen.

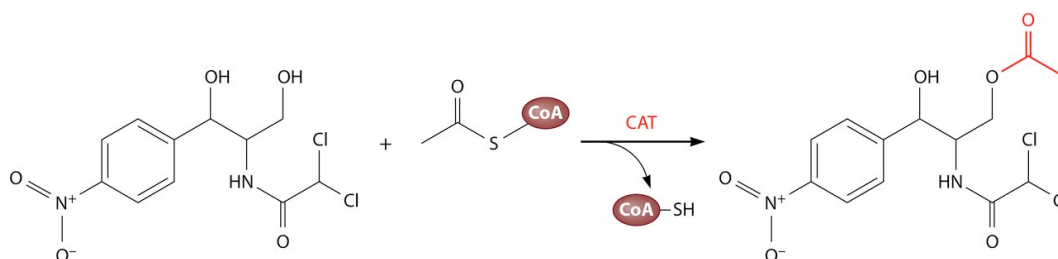
Kloramfenikol verkar både mot grampositiva och gramnegativa bakterier. Gymnasieelever kan känna igen kloramfenikol som ett läkemedel i form av ögondroppar som tas mot ögoninfektioner.

Resistens mot kloramfenikol

Bakterier kan bli resistenta genom en gen (*cat*) som kodar för enzymet kloramfenikolacetyltransferas (CAT) som inaktiverar kloramfenikol genom att acetylera molekylen (Figur 10). Då kan den inte längre binda till ribosomen.

Figur 10.

Acetylering av kloramfenikol med hjälp av enzymet kloramfenikolacetyltransferas (CAT). (Röttig, A. & Steinbüchel, A. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2013;77:277-321)

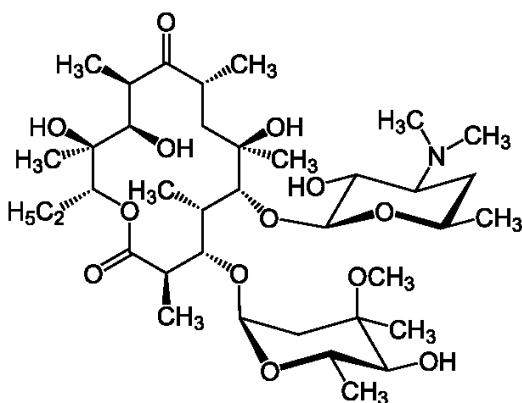


Erytromycin

Erytromycin isolerades från bakterien *Saccharopolyspora erythraea* och hör till antibiotikaklassen makrolider (Figur 11). Erytromycin har en bakteriostatisk effekt.

Figur 11.

Strukturformel för erytromycin.



Erytromycin binder in till 23S rRNA i den stora 50S-subenheten i ribosomen och blockerar förflyttningen av aminosyra-tRNA-komplexet från bindningsställe A till P i ribosomen.

Erytromycin verkar både mot grampositiva och mot gramnegativa bakterier. Det kan användas till patienter som är allergiska mot penicillin.

Resistens mot erytromycin

Bakterier kan bli resistenta genom en gen som kodar för enzymet metyltransferas som metylerar kvävebasen adenin i position 2058 i 23S rRNA så att erytromycin inte kan binda in.

Man kan fråga sig varför bakterier metylerar sitt RNA. Bakterier innehåller olika metyltransferaser som är enzymer som metylerar DNA och RNA. DNA metyleras för att skydda bakteriens eget DNA. Bakterier innehåller restriktionsenzymer som bryter ner främmande DNA som kommer in i bakterien. För att inte det egna DNA:t ska brytas ner, metyleras vissa specifika DNA-sekvenser i det egna DNA:t. Restriktionsenzymerna bryter bara ner DNA som saknar metylgrupper vid dessa specifika DNA-sekvenser. rRNA metyleras för att finjustera proteinsyntesen, men en del av dessa metyleringar har även visats skydda mot antibiotika (Vester & Long, 2009).

Antibiotika som slår mot nukleinsyrasyntesen

Replikationen är den process i cellen där DNA kopieras inför celledningen (DNA-syntesen). Transkriptionen är den process i cellerna där DNA skrivs av till RNA (RNA-syntesen). Antibiotika kan slå mot båda dessa processer, men jag kommer bara att ta upp ett exempel på ett antibiotikum som slår mot transkriptionen.

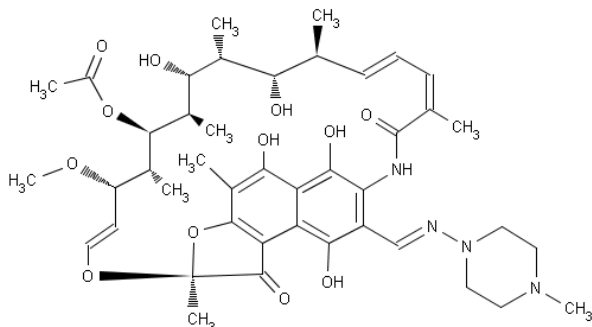
RNA-polymeras är ett enzymkomplex som består av flera olika subenheter. Det känner igen promotorn i DNA-sekvensen där transkriptionen ska börja, och syntetiserar sedan RNA-molekylen utifrån sekvensen i DNA.

Rifampicin

Rifampicin (Figur 12) är ett semisyntetiskt antibiotikum som isoleras från *Amycolatopsis mediterranei* och sedan genomgår ett par syntessteg (Anderson et al., 2012 s. 66).

Figur 12.

Strukturformel för rifampicin.



Rifampicin är ett bredspektrum antibiotikum men används främst mot mykobakterier som orsakar tuberkulos. Det har en baktericid verkan genom att binda till beta-subenheten av bakteriellt RNA-polymeras så att förlängningen av mRNA hindras i transkriptionen. Rifampicin påverkar inte våra eukaryota celler i kroppen, eftersom deras RNA-polymeras är annorlunda uppbyggt.

Rifampicin inducerar flera av cytokrom P450-enzymerna i levern, framförallt CYP3A (se även texten ”Vilket underlag behövs för att ställa en diagnos?” i moduldel 4). Detta har betydelse i interaktion med andra läkemedel och kan leda till minskad effekt av läkemedel mot bland annat HIV, vilket är problematiskt eftersom många patienter har både tuberkulos och HIV (Anderson et al., 2012 s. 79).

Resistens mot rifampicin

Bakterier kan lätt bli resistenta mot rifampicin, och det används därför ofta i kombination med andra antibiotika för att minska risken för att utveckla resistens. I vissa länder är det även begränsat till behandling av tuberkulos och allvarliga livshotande infektioner, för att ytterligare minska risken för resistensutveckling. Resistensen uppkommer genom mutationer i genen (*rpoB*) som kodar för beta-subenheten av RNA-polymeras, vilket leder till att rifampicin inte längre kan binda in och hämma transkriptionen.

Sammanfattning antibiotikaresistens

Det finns flera sätt som bakterier kan bli resistenta mot antibiotika (Blair, Webber, Baylay, Ogbolu & Piddock, 2015; Wilson, 2014).

- hindra upptag av antibiotikamolekylerna i bakteriecellen
- pumpa ut antibiotikamolekylerna ur bakteriecellen via transportprotein

- förändra målmolekylen så att antibiotikamolekylerna inte kan binda in
- överproducera molekyler som liknar målmolekylen, som antibiotikamolekylerna binder till i stället
- ha annan molekyler som binder in till målmolekylen och blockerar så att antibiotikamolekylerna inte kan binda in
- förändra antibiotikamolekylerna
- bryta ner antibiotikamolekylerna

All antibiotikaresistens beror på gener. Följande exempel har jag tagit upp:

- gen som kodar för ett enzym som förändrar eller bryter ner antibiotikamolekylerna
 - kloramfenicolacetyltransferas acetylerar kloramfenikol, betalaktamas hydrolyserar penicillin
- mutation i gen som kodar för antibiotikamolekylernas målprotein
 - förändrat transpeptidas (penicillin kan inte binda in), förändrat protein i ribosom (streptomycin kan inte binda in), förändrat RNA-polymeras (rifampicin kan inte binda in)
- övriga gener
 - transportprotein transporterar ut tetracyklin ur bakteriecellen, enzym metylerar 23S rRNA (erytromycin kan inte binda in)

Spridning av antibiotikaresistens

Att mutationer kan leda till antibiotikaresistens är kanske inte så svårt att förstå. Men för att förstå hur hela gener som kodar för resistens kan spridas mellan bakterier behöver vi gå igenom hur bakterier sprider sitt DNA. Självklart sprids DNA från modercell till dottercell vid varje celldelning, men bakterier kan även sprida sitt DNA mellan bakterier och ibland till och med mellan olika bakteriearter på andra sätt än via celldelning. Det finns framförallt tre olika sätt som bakterier kan sprida sitt DNA utan celldelning: transformation (Figur 13), konjugation (Figur 14) och transduktion (Figur 15).

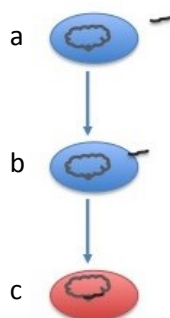
Transformation

Vissa bakterier är mottagliga för att ta upp fritt DNA. Dessa kallas för kompetenta bakterier och har proteiner på cellytan som fungerar som receptorer där fritt DNA kan binda in och transporteras in i bakteriecellen. Det är få bakterier som är naturligt kompetenta. Exempel är *Helicobacter pylori*, en gramnegativ bakterie som orsakar magsår och *Haemophilus influenzae*, som kan ge följsjukdomar i samband med influensa som orsakas av virus. Om det fria DNA:t innehåller en gen som kodar för

något protein som ger antibiotikaresistens, blir bakterien resistent mot det antibiotikumet.

Figur 13.

Schematisk skiss över transformation. a) Fritt DNA finns i närheten av en kompetent bakterie. b) Det fria DNA:t binder till den kompetenta bakterien och transporteras in i bakterien. c) Inne i bakterien integreras DNA:t i bakteriens kromosom. Om det innehåller en gen som kodar för ett protein som ger antibiotikaresistens, blir bakterien resistent mot det antibiotikumet.

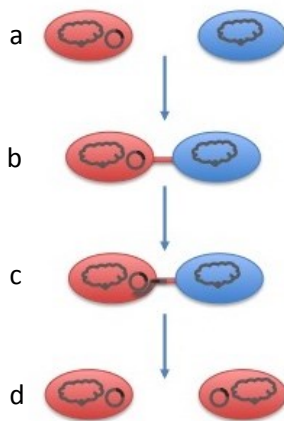


Konjugation

Vid konjugation förs DNA över från en bakterie till en annan via en sexpilus som består av proteiner som kan fästa på en receptor på en annan bakterie. Generna för att bilda sexpili och föra över DNA finns på plasmider, som är små cirkulära DNA-molekyler utöver bakteriens kromosom. Plasmider som innehåller gener som kodar för något protein som ger antibiotikaresistens kallas för R-plasmider. En del av dessa innehåller gener för resistens mot flera olika typer av antibiotika. Vid konjugationen replikeras plasmiden i givarcellen och förs sedan över till mottagarcellen via sexpilusen. Vissa plasmider kan bara föras över mellan samma bakteriearter, medan andra kan föras över mellan olika bakteriearter.

Figur 14.

Schematisk skiss över konjugation. a) Två bakterier, en givarcell med en plasmid som bär på en gen som kodar för ett protein som ger antibiotikaresistens och en mottagarcell. b) En sexpilus har skapat kontakt mellan de båda bakterierna. c) Plasmiden replikeras i givarcellen och förs över till mottagarcellen via sexpilusen. d) Bakterien som har tagit emot plasmiden, har också blivit resistent mot antibiotikumet.

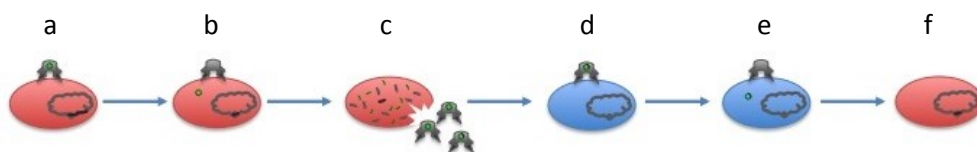


Transduktion

Transduktion är när DNA förs över mellan bakterier med hjälp av virus. Virus som infekterar bakterier kallas för bakteriofager. Vid generell transduktion råkar en del av bakteriens (värdcellens) DNA följa med när nya bakteriofager bildas och förs över till en annan bakterie. Detta kan ske i den lytiska delen av bakteriofagens livscykel.

Figur 15.

Schematisk skiss över transduktion. a) En bakteriofag infekterar en resistent bakterie, och b) för in sitt DNA i bakterien. c) Bakteriofagen tvingar bakterien att tillverka nya bakteriofager. DNA från bakterien råkar komma med i en ny tillverkad bakteriofag. Bakterien lyserar så att bakteriofagerna kan infektera andra bakterier. d) Bakteriofagen med DNA från den förra bakterien infekterar en annan bakterie, och e) för in det i denna bakterie. f) DNA rekombinerar med kromosomen i denna bakterie. Om DNA som följde med från den förra bakterien innehåller en gen för antibiotikaresistens, blir denna bakterie också resistent.



Nya angreppssätt

Det pågår forskning med nya angreppssätt genom att attackera bakteriernas virulens, använda kombinationsläkemedel eller använda bakteriofager.

Virulens är en bakteries förmåga att tränga sig in i, föröka sig och skada värdorganismen, så att symtom på sjukdomen uppstår. Exempel på virulensfaktorer är slemhölje, toxiner samt adhesionsförmåga. Slemhöljet hindrar de vita blodkropparna från att fånga och förstöra (fagocyter) bakterierna, till exempel pneumokocker som orsakar lunginflammation. Toxiner är gifter som försvagar värdorganismen, till exempel tetanus som förlamar nervsystemet och orsakar stelkramp. Adhensionsförmåga gör så att bakterierna kan fästa på ytor i till exempel svalget eller urinvägarna utan att sköljas bort, till exempel streptokocker som orsakar halsinfektioner.

Virulensen kan attackeras genom att

- hindra slemproduktion
- hindra toxinproduktion
- hindra toxinverkan
- hindra adhesionsförmåga

En fördel med detta angreppssätt är att det skulle kunna minska resistensutveckling, eftersom behandlingen inte är baktericid och därmed utövar ett lägre selektionstryck (Clatworthy, Pierson & Hung, 2007). En annan fördel är att det skulle skydda normalfloran av bakterier i kroppen, eftersom behandlingen är patogenspecifik.

Ett sätt att behandla infektioner är med en kombination av olika antibiotika, eftersom det är mindre sannolikt att bakterierna utvecklar resistens mot båda antibiotika samtidigt (Bull & Wichman, 2001). Ett annat angreppssätt är att använda kombinationsläkemedel som både innehåller antibiotika och en substans som inhiberar resistensen (Blair et al., 2015). Penicillin skulle till exempel kunna kombineras med en substans som inhiberar enzymet betalaktamas.

Ett tredje sätt är att använda bakteriofager, eftersom de är virus som angriper bakterier och är specifika för patogenerna.

Dilemman med antibiotika och antibiotikaresistens

I september 2016 höll FN:s generalförsamling ett möte om antibiotikaresistens. I samband med det antogs en politisk deklARATION, som bland annat innebar att alla FN:s medlemsländer på högsta nivå ställde sig bakom den globala handlingsplan mot antimikrobiell resistens som 2015 antagits av Världshälsoorganisationen (WHO), FN:s

organisation för livsmedel och jordbruk (FAO) och Världsgesundhetsorganisationen för djurhälsa (OIE). De ska bland annat arbeta för att minska antibiotikaresistens. Även 13 läkemedelsföretag kom överens om att arbeta mot spridning av resistens. Den första rapporten av WHO:s nya globala system för övervakning av antibiotikaresistens (GLASS) publicerades i januari 2018.

Problem med antibiotikaresistens leder inte bara till att vi inte längre kan behandla infektionssjukdomar i sig, det leder även till att vi till exempel inte kan genomföra transplantationer eller behandla cancer med cellgifter i samma utsträckning som idag. Vid transplantationer trycks immunförsvaret ned för att inte stöta bort det transplanterade organet, och vid behandling med cellgifter är en bieffekt att immunförsvaret försvagas eller slås ut. Med ett nedtryckt/försvagat/utslaget immunförsvar blir kroppen känsligare för infektioner.

Även om vi har en restriktiv förskrivning av antibiotika i Sverige, är antibiotikaresistens ett globalt problem, framförallt på grund av att vi reser mycket. Svenskar kan bli smittade av resistenta bakterier utomlands och föra dem tillbaka till Sverige. De har också möjlighet att köpa antibiotika receptfritt i många länder, och därför är det viktigt med förståelsen för att inte ta antibiotika om det inte är en bakterieinfektion som måste behandlas.

Nedan presenteras några exempel på fall som kan leda till dilemman på individnivå respektive samhällsnivå.

Individnivå

- immunförsvaret klarar att bekämpa de flesta enkla infektioner, och antibiotika påskyndar tillfrisknandet av dessa endast marginellt, exempelvis visade en studie att barn med öroninflammation tillfrisknade 0,4 dagar snabbare med antibiotika jämfört med placebo (Ramel, 2011 s. 158)
- vanliga biverkningar av antibiotika är diarré, illamående, svampinfektioner och hudutslag
- antibiotika är inte patogenspecifika utan slår även ut tarmfloran, vilket kan leda till andra sjukdomar som fetma, astma, diabetes och vissa former av cancer (Blaser, 2014)
- om man inte tar antibiotika kan en infektion leda till allvarliga följsjukdomar, exempelvis kan öroninflammation leda till bestående hörselproblem, ansiktsförslamning, dödlig infektion i skallbenet, hjärnhinneinflammation, tinnitus och blodpropp i hjärnan (Ramel, 2011 s. 152)
- allvarliga infektioner med resistenta bakterier kan inte botas, enklare infektioner som har kunnat botas tidigare kan inte längre botas och blir därmed farliga

Samhällsnivå

- antibiotika bryts inte ner i människokroppen (se även farmakokinetik och ADME i texten ”Om läkemedel och läkemedelsutveckling” i moduldel 2) och kommer ut i avloppsvattnet – då ökar antibiotikaresistensen eftersom känsliga bakterier slås ut medan resistenta bakterier överlever och kan sprida sina gener som ger resistens
- användning i foder till boskapsdjur – antibiotikan kommer ut i närmiljön och kan hamna i grundvattnet, då ökar antibiotikaresistensen eftersom känsliga bakterier slås ut medan resistenta bakterier överlever och kan sprida sina gener som ger resistens, detta kan leda till att dessa bakterier dels sprids till dricksvattnet, dels sprids till olika grödor som används som livsmedel
- läkemedelsindustri i Indien – på grund av undermålig vattenrening släpps höga halter av antibiotika ut i spillvattnet, då ökar antibiotikaresistensen eftersom känsliga bakterier slås ut medan resistenta bakterier överlever och kan sprida sina gener som ger resistens, detta kan leda till att dessa bakterier sprids till dricksvattnet (Ramel, 2011 s. 232)
- ökad antibiotikaresistens i samhället leder till att allvarliga infektioner med resistenta bakterier inte kan botas – enklare infektioner som har kunnat botas tidigare kan inte längre botas och blir därmed farliga, och eftersom de inte längre kan botas kan spridningen av infektionerna öka, samtidigt kan kostnaden för behandling öka i samhället eftersom det bland annat krävs ökad isolering av infekterade patienter på sjukhus
- få läkemedelsföretag ser någon ekonomi i att utveckla nya antibiotika, eftersom de ger lägre intäkter än läkemedel mot kroniska sjukdomar på grund av kort behandlingstid och restriktiv användning, och som dessutom riskerar att förlora sina antibakteriella egenskaper på grund av utvecklad resistens förr eller senare (se även ”Om läkemedel och läkemedelsutveckling” i del 2).

Exempel på aktörer och intressen

Nedan följer några exempel på aktörer och deras intressen. Dessa skulle kunna användas till att påbörja en kontroverskarta om antibiotikaanvändning (se texten ”Kartläggning av aktörer och nätverk” i moduldel 8). Aktörernas intressen är lite värdeladdade och överdrivna för att tydliggöra eventuella kontroverser/konflikter. Självklart är verkligheten mer nyanserad, där till exempel läkemedelsföretag och djuruppfödare inte bara vill tjäna så mycket pengar som möjligt utan även vill förbättra hälsan för patienter respektive är måna om sina djur.

- Patienter – vill bli friska så snabbt som möjligt; vill därför ha antibiotika även när de kanske inte behöver det (bakterieinfektioner som kroppen själv kan ta hand om där antibiotika skulle ha fungerat, men man kan även tänka sig att patienter vill ha

antibiotika mot virusinfektioner där antibiotikan inte alls skulle ha haft någon effekt)

- Anhöriga – vill att deras anhöriga ska bli friska så snabbt som möjligt (av omsorg om de anhöriga eller för att till exempel föräldrar inte har tid att vara hemma med sina sjuka barn); vill därför att de ska få antibiotika även när de kanske inte behöver det
- Läkare (för frikostig användning) – vill bota sina patienter så snabbt som möjligt, ger därför antibiotika även när det kanske inte behövs
- Läkare (emot frikostig användning) – vill kunna genomföra transplantationer och cellgiftsbehandlingar, där patienternas immunförsvar är nedsatt, och därför kunna ge antibiotika som fungerar
- Läkemedelsföretag – vill tjäna så mycket pengar som möjligt och vill därför sälja så mycket antibiotika som möjligt, men samtidigt ökar risken för spridning av resistenta bakterier
- Läkemedelsverket – kan begränsa tillgången på antibiotika genom att endast tillåta försäljning på apotek och mot recept
- Djuruppfödare – vill tjäna så mycket pengar som möjligt och vill därför hålla sina boskapsdjur friska och behandlar därför alla djur med antibiotika i förebyggande syfte i stället för bara de infekterade djuren; ger antibiotika till djuren för att öka tillväxten (dock inte lagligt i Sverige)

Referenser

- 1177 Vårdguiden. (2021). *Läkemedel vid akne*. Hämtad: 2022-09-08 från <https://www.1177.se/behandling--hjalpmedel/behandling-med-lakemedel/lakemedel-utifran-diagnos/lakemedel-vid-akne/>
- Anderson, R. J., Groundwater, P. W., Todd, A. & Worsley, A. J. (2012). *Antibacterial agents – Chemistry, mode of action, mechanisms of resistance and clinical applications*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. & Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42-51.
- Blaser, M. (2014). *Maktlös medicin – Antibiotikaresistens och vår hotade överlevnad*. Stockholm: Fri Tanke.
- Bohlin, G. (2017). *Evolving germs – Antibiotic resistance and natural selection in education and public communication*. (Doktorsavhandling). Linköping: Linköping University.
- Bull, J. J. & Wichman, H. A. (2001). Applied evolution. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 32, 183-217.
- Clatworthy, A. E., Pierson, E. & Hung, D. T. (2007). Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nature Chemical Biology*, 3(9), 541-548.
- Lind Pantzare, A., Abrahamsson, M., Almarlind, P. & Lundgren, C. (2015). *Ämnesproven i grundskolans årskurs 9 och specialskolans årskurs 10 – Biologi, fysik och kemi, Årskurs 9, Vårterminen 2015*. Umeå universitet, Institutionen för tillämpad utbildningsvetenskap.
- Ramel, B. (2011). *Läkare utan vapen – Ett reportage om antibiotikaresistens*. Stockholm: Natur & Kultur.
- Röttig, A. & Steinbüchel, A. (2013). Acetyltransferases in bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 77(2), 277-321.
- Simonsen, T., Hasselström, J. & Lysaa, R. (2012). *Illustrerad farmakologi 2 – Sjukdomar och behandling*. Stockholm: Natur och Kultur.
- Skolverket. (2011). *Gymnasieskola 2011*. Hämtad från <https://www.skolverket.se/publikationer?id=2597>.

Stevens, A. M., Smith, A. C., Marbach-Ad, G., Balcom, S. A., Buchner, J., Daniel, S. L., ... & Yarwood, S. A. (2017). Using a concept inventory to reveal student thinking associated with common misconceptions about antibiotic resistance. *Journal of Microbiology & Biology Education*, 18(1), 1-6.

Vallin, M., Polyzoi, M., Marrone, G., Rosales-Klitz, S., Tegmark Wisell, K. & Stålsby Lundborg, C. (2016). Knowledge and attitudes towards antibiotic use and resistance – A latent class analysis of a Swedish population-based sample. *PLoS ONE*, 11(4): e0152160.

Vester, B. & Long, K. S. (2009). Antibiotic resistance in bacteria caused by modified nucleosides in 23S ribosomal RNA. *Madame Curie Bioscience Database*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6514/>

Wilson, D. N. (2014). Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 12(1), 35-48.

Förslag på källor till mer information

Antibiotikaskolan <https://svensktkott.se/antibiotikaskolan/> är ett skolmaterial framtaget av Svenskt Kött med sex lektioner för lärare och elever på högstadiet och gymnasiet. Svenskt Kött är en branschorganisation som ägs av Svenska Köttföretagen, Lantbrukarnas Riksförbund, Sveriges Nötköttproducenter, Sveriges Grisföretagare och Svenska Fåravelsförbundet. Lektionerna handlar om antibiotikaförbrukning, resistenta bakterier, människans hälsa, djuruppfödning, bakterier i maten samt jakten på ny antibiotika. Lektionerna är skapade för att ge översiktlig kunskap och väcka diskussion om antibiotikaresistens.

ARDB - Antibiotic Resistance Genes Database <http://ardb.cbcb.umd.edu>

Ehinger, M. (2017). Antibiotikaresistens. *Magnus Ehingers undervisning – videogenomgång*. <http://ehinger.nu/undervisning/kurser/biologi-2/lektioner/cell-och-molekylarbiologi/6963-antibiotikaresistens.html>

Folkhälsomyndigheten

Allmän information om antibiotika och antibiotikaresistens.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/>

Rapport 2017. *Framtida kostnader för antibiotikaresistens – Slutredovisning av regeringsuppdrag om direkta och indirekta kostnader och konsekvenser av antibiotikaresistens i svensk vård.*

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/f/framtida-kostnader-for-antibiotikaresistens/>

RAF – Referensgruppen för antibiotikafrågor <http://www.sls.se/raf/> RAF är Svenska Läkaresällskapets oberoende expertgrupp, vars huvuduppgifter är att verka för en rationell antibiotikaanvändning genom att ta fram och förmedla information som är vetenskapligt grundad, att i europeiskt samarbete definiera bakteriers känslighet och resistens för antibiotika och att analysera resistensutvecklingens konsekvenser för val av antibiotika för olika patientkategorier.

STRAMA – Samverkan mot antibiotikaresistens <http://strama.se> STRAMA är ursprungligen en akronym för "Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens". Det är flera aktörer som samverkar; hälso- och sjukvårdsregioner, Sveriges Kommuner och Regioner (SKR), Socialstyrelsen, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten, Svenska Läkaresällskapet och Svensk sjuksköterskeförening.