

Seminarska naloga

MIKOBAKTERIOZE

1. UVOD

1.1 Delitev mikobakterij

Mikobakterioze (tuberkuloza, gobavost) so bolezni, ki jih povzroča rod *Mycobacterium*. Razdelimo ga v 4 skupine:

- 1) skupina *M. tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*
- 2) *M. leprae*
- 3) atipične mikobakterije (patogene za človeka), ki povzročajo:
 - pljučne bolezni, ogojke in bolezni limfnih žlez: kompleks *M. avium/intracellulare*, *M. fortuitum*,...
 - pljučne bolezni: *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*,...
 - kožni turi: *M. marinum*,...
4. mikobakterije z vprašljivo patogenostjo: *M. asiaticum*, *M. gastri*,...

1.2 Obolevnost, smrtnost

Število primerov tuberkuloze je konstantno padalo do leta 1985 (učinkovita kemoterapija, boljše življ. razmere, boljša prehrana, tuberkulinski test, sanatoriji).

Namesto, da bi bilo tuberkuloze vse manj, zopet postaja vedno bolj nevarna bolezen. Glavni vzroki so: AIDS, pojav rezistentnih sevov in vse več vojn (podhranjenost in nakopičenost ljudi). Ker je tuberkuloza veljala za takorekoč pozabljeno bolezen, ni bilo intenzivnih raziskav, kar predstavlja velik problem:

- ni učinkovitejše vakcine
- ni novih zdravil; za novo zdravilo je potrebnih 20 let raziskav

Delo z *M. tuberculosis* in *M. bovis* zahteva varnostni nivo 3: posebna oprema, laboratoriji in znanje; že 10 bacilov zadostuje za razvoj infekcije pri občutljivi osebi.

TUBERKULOZA

Leto 1992: -okuženih 1/3 ljudi (=1.7 milijona)

- bolezen razvita pri 8 milijonih
- umrlo 2.7 milijona

Bolj občutljivi so črnci, Španci in Azijci.

GOBAVOST

Okuženih je 10 milijonov ljudi (Azija, Afrika, jug ZDA, sredozemska Evropa); večina primerov je nezdravljenih.

2. ZNAČILNOSTI MIKOBakterij

2.1 Lastnosti

M.tuberculosis

Počasi rastoči, striktno aerobni, z lipidi bogati, tanki bacili, ki so nanizani v vrsto. Za replikacijo potrebuje 16-18 ur; vidna kolonija (na trdnem mediju) zraste v 2 tednih. (Rast omejuje sinteza nukl. kislin.)

Ima tudi številne encime za anaerobni metabolizem.

Virulenca je lahko pogoj za preživetje in rast v širšem spektru pO₂.

M.leprae

Našli so ga le v človeku; ne raste in vitro; gojimo ga lahko le v pasavcih in mišjih podplatih.

Atipične mikobakterije

Žive v vodi in prsti; veliko jih tvori pigmente; nizka patogenost; nekatere so hitro rastoče.

2.2 Acid-fast bacili

Ovojnica mikobakterij se po barvanju z rdečim fuksinom v kislo-alkoholni raztopini ne razbarva (kljub kislini). Vzrok so kompleksi, ki nastanejo med barvilom in mikolno kislino. Bacile vidimo rdeče na zeleno-modrem ozadju. (barvanje po Ziehl-Neelsen-u)

2.3 Ovojnica

(Raziskave so potekale na nepatogenih, hitro rastočih mikobakterijah.)

Daje mehansko in osmotsko zaščito, oporo ter vsebuje mehanizme za izmenjavo snovi.

Sestavljata jo 2 dela:

1. PLAZMALEMA: klasičen dvosloj

Posebnost so lipopolisaharidi (npr. lipoarabinomanan =LAM) in fosfatidilinozitolmanozidi, zaradi katerih je zunanji sloj elektronsko gostejši in debelejši.

2. STENA: Okostje tvorijo peptidoglikan, arabinogalaktan in mikolna kislina. Zunanji sloj je lahko fibrilaren, granularen ali homogen. O njem govorimo kot o kapsuli in vsebuje nabite skupine.

2

Blizu konca celice so vidne radialne brazgotine, ki so posledica zloma stare stene pri delitvi.

2.4 Faktorji virulence in patogeneze

1. Lipidi in oglj. hidrati

-voski

-fosfolipidi: nevsakdanji in za M.tuberculosis visoko karakteristični so fosfatidilinozitol

-sulfatidi: inhibirajo aktivacijo fagosomov

- mikolipenska kislina: nastopa le pri virulentnih sevih in vpliva na migracijo levkocitov
- mikolna kislina (kasneje)
- lipoglikani: močni imunogeni; so zaščitna pregrada pri permeaciji zdravil; npr. LAM (glej 4.1)

2. Proteini

Nikoli niso dokazali eksotoksinov. Proteini ovojnice so imunogeni. Večina poškodb, ki nastanejo pri mikobakteriozah, je posledica imunskega odgovora gostitelja, ki ga povzročajo izločeni proteini (zato je potrebna živa vakcina).

3. Plazmidi

Nekateri so udeleženi pri virulenci kompleksa *M. avium*/intracellulare; pri *M. tuberculosis* jih niso našli.

4. Rec A protein

Omogoča preživetje *M. tuberculosis* in *M. leprae* v makrofagih. Od ostalih Rec A se močno razlikuje: najprej nastane prekursor (ki ima regulacijsko funkcijo), ki se nato posttranslacijsko razreže v N in C ekstein, ki tvorita sam protein in v intein, ki ima endonukleazno aktivnost.

N-ekstein	intein	C-ekstein
-----------	--------	-----------

5. Permeabilnost

Ovojnica je skoraj nepermeabilna, kar je posledica dolgih alkilnih verig mikolne kisline, ki zaradi medsebojne lateralne interakcije povzročajo nastanek močno rigidnih področij, ki preprečujejo vstop lipidnih molekul (npr. zdravil) v notranjost sloja. Permeabilnost povečajo snovi, ki inhibirajo sintezo lipidnih komponent stene. Nutrienti prehajajo preko porinov.

6. Sinteza β -laktamaz

Verjetno se nahajajo med steno in membrano.

2.5 Preživetje v makrofagih

M. tuberculosis se najraje naseli v mononuklearnih fagocitih. Možno je celo, da stimulira lastno fagocitozo. Najprej so mislili, da prepreči zlitje fagosoma z lizosomom, zdaj pa vedo, da do zlitja pride. Za delovanje ly-encimov je potreben kisel pH, ki ga bacil nevtralizira s tvorbo amonija. (*M. avium* naredi to s selektivno izključitvijo protonske ATPaze.)

Tiste virulentne mikobakterije, ki prežive, vzbrstijo v samostojni vezikel, katerega

3

membrana je poškodovana in se ne more zlit z novim lizosomom. Tu se razmnožujejo dalje. Po 4-7 dnevih naj bi vstopile v citoplazmo, *M. leprae* pa naj bi se v njej tudi razmnoževal.

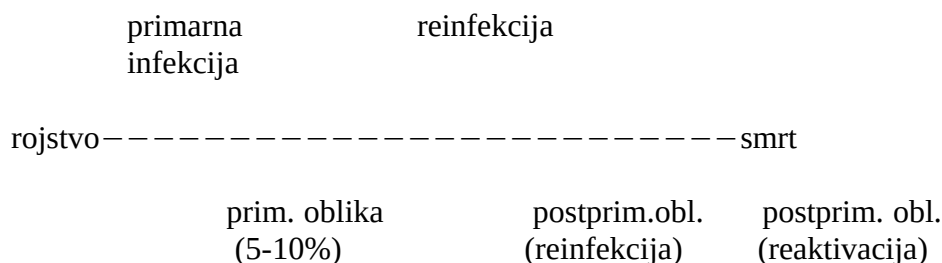
Pobeg iz fagolizosoma verjetno omogoča gen, ki je podoben genu za hemolizin pri *Listerii monocytogenes*.

3. INFEKCIJA IN RAZVOJ BOLEZNI

3.1 Tuberkuloza

Klinična ekspresija infekcije zelo variira in je odvisna od:

- gostiteljevih faktorjev: starost, že obstoječe bolezni, imunska sposobnost (podhranjenost, genetski faktorji), vakcinacija
- faktorjev bacila: virulenca, nagnjenost do specif. tkiv



-prim. oblika: bolj napadalna; največkrat zajame pljuča; večinoma brez sindromov; značilna so Ghonova žarišča: lokalne rane na periferiji pljuč tik pod plevro

-postprimarna ali sek. oblika: razvije se zaradi virusnih infekcij (AIDS, ošpice), podhranjenosti in določenih zdravljenj; rane so bolj lokalizirane; najpogostejša v pljučih

To, da lahko bacil več let dormantno preživi v človeku, kaže na dolgo povezanost obeh.

PRENOS

Z dihanjem, kihanjem (kihnemo več kot 10 bacilov), kašljanjem in govorom. 3-10 bacilov se nahaja na delcih, ki se vsedajo zelo počasi (12mm/min); bacili se obdržijo tudi na delcih prahu.

-

OBLIKE IN SIMPTOMI

1) PLUČNA TUBERKULOZA (85%): kašelj, ki je na začetku navaden, kasneje pa ga spremlja izbljuvek; bolečina v prsnem košu, če pride do vnetja parenhima ob plevralni površini; v končnih fazah lahko med pljuča in mrežo vdre zrak, kar povzroča težave pri dihanju.

2) EKSTRAPULMONARNA TUBERKULOZA (15%; navadno skupaj s pljučno)

Težje oblike: manj dostopna mesta za diagnostiko in zdravljenje; manj bacilov povzroči večjo škodo.

-miliarna: je razširitev prim. pljučne oblike s krvjo (jetra, kosti, ledvica,...); rane so podobne zrnom prosa (angl.: millet); je vse bolj pogosta zaradi inf. s HIV

-tub. limfnih vozlov: zatekanje; sledi vnetje kože

-plevralna: ob napredovanju pljučne oblike se več bacilov prebije do plevre; akutna bolezen z vročino in bolečinami v prsih se izrazi pri nizkem odstotku

-tub. urogenitalnega trakta: pogosto, boleče uriniranje (lahko prisotna kri); pogostejša pri ženskah; ob diagnozi so ledvica že skoraj propadla

- skeletna: ponavadi gre za infekcijo ene kosti ali sklepa: zožitev sklepnega prostora, erozija in izguba hrustanca; bolečina in zatekanje; ugotovi se jo zelo pozno
- tub. centr. živčnega sist.: meningitis (glavobol, trd vrat)
- abdominalna: najpogostejša v slepem in tankem črevesu
- perikardialna: pri starejših, nebelih ženskah

RAZVOJ BOLEZNI

Razvoj predstavlja skupek bitk:

- 1-vdihani bacil se razmnoži in nastanejo majhne rane ($2r$ =nekaj mm) ali ga odstranijo makrofagi
 - 2-rane se pozdravijo, predno jih odkrijemo z rentgenom ali napredujejo
 - 3-rane se pozravijo ali nastajajo še večje, ki izlivajo bacile v kri in limfo
 - 4-rane se utekočinijo in pošljejo bacile in njihove produkte v bronhialno drevo
- Vsaka naslednja bitka je s strani gostitelja težje dobljena; vsaka rana je neodvisno gojišče.

Ločimo 2 odgovora gostitelja:

A=odgovor, ki aktivira makrofage: intracelularno uničenje bacila

B=odgovor, ki poškoduje tkivo: uničiti želi neaktivirane makrofage, v katerih se bacili razmnožujejo. Povzroči zdrizasto nekrozo; bacili so inhibirani ekstracelularno. Skoraj v celoti je kriv za vse pljučne poškodbe - zakaj se je torej razvil: v citoplazmi neaktiviranih makrofagov se bacili razmnožujejo logaritemsko ; z uničenjem makrofagov se razmnoževanje ustavi in bacile lahko sprejmejo novi-aktivirani. Gostitelj preživi na račun lastnega tkiva.

Razmerje med A in B vpliva na obliko bolezni.

FAZE

1) ZAČETEK/NAPAD (7 dni)

Vdih bacilov v alveole, kjer jih sprejmejo alveolarni makrofagi, ki jih največkrat uničijo.

Dovolj antigenov za vklop T celic prispeva 10-50 bacilov, v alveole pridejo delci s po največ tremi bacili.

2)SIMBIOZA (7-21 dni)

Alveolarni makrofagi transportirajo bacile v parenhim pljuč in v limfne vozle, kjer se razmnožujejo, dokler makrofagi ne eksplodirajo. Bacile požro novi alveolarni in neaktivirani makrofagi, ki pridejo iz cirkulatornega sistema → razvoj simbioze.

(V pljučih občutljivega zajca je 20-30x več bacilov in rane so po 5. tednih 13x večje.)

Simbioza se konča z odgovorom B.

3)ZAČETNA ZDRIZASTA NEKROZA

Logaritemska faza rasti se ustavi takoj, ko se začne nekroza (povzročijo jo proteolitski encimi, ki jih izločajo fagociti iz krvi) : ni kisika, nižji pH, prisotnost inhibitornih mašč. kislin,... Sledi aktivacija makrofagov, ki čakajo okoli nekroznega tkiva. Imamo torej zdrizast center s celicami velikankami (nastanejo s fuzijo makrofagov), ki ga od okolice ločuje vezivno tkivo = tuberkul.

Nabralo se je tudi že dovolj antigenov za aktivacijo T celic, ki začno izločati limfokine.

4)a-občutljiv zajec (enako pri otrocih in okužanih s HIV)

A-odgovor je šibak→ bacili se še naprej razmnožujejo v makrofagih. Ker sproščeni bacili zaradi neugodnih razmer bežijo iz centra, se rane vse bolj povečujejo.

Pogosto se razvije miliarna tuberkuloza: bacili se raznašajo s krvjo in v številnih organih se razvijejo sek. rane. (Bacili pridejo v kri preko limfnih vozlov.)

b-rezistenten zajec

Zelo močan A-odgovor: T celice sproščajo interferon (INF) in ostale limfokine, ki aktivirajo lokalne makrofage → uničujejo bacile, ki pobegnejo iz zdrizastega centra (ni večanja rane). Primarni tuberkul postane ločen od ostalega tkiva; center se zgosti in bolezen je pogosto za vedno zaustavljena.

Vedno potekata obe poti, ena prevladuje

5) UTEKOČINJENJE IN TVORBA VOTLIN

Z napredovanjem bolezni pride do utekočinjenja osrednjega dela tuberkula (faktorji neznani): tekoč medij je zelo ugoden za ekstracelularno razmnoževanje bacilov. Število naraste do take mere, da je količina antigenov toksična za tkivo in za makrofage. Stena bližnjega bronhija pogosto razpade in nastane votlina.

Bacili in tekoče tkivo preidejo v zračne poti → okužba ostalih predelov pljuč in s kašljanjem drugih ljudi.

Stena votline: -notr. plast: pogosto zdrizasta in dobro prezračena; najdebelejša pri mladih votlinah

-vmesna granularna plast: kapilare, fibroblasti, granulociti, makrofagi,...

-zun. plast: iz kolagena (=kapsula); pri človeku pogosto hialinizira; najdebelejša pri starih votlinah

Zaradi erozije žil kri prehaja v votlino, se tu nabira in izkašlja.

Tudi če bolezen pozdravimo, votline ostanejo: proti centru nastaja fibrozno tkivo, nabira se Ca in lahko pride do osifikacije. Skoraj vedno pa ostane tudi nekaj dormantnih bacilov.

3.2 Gobavost (Hansenova bolezen)

M. leprae se rad razmnožuje v koži in izrastkih (nos, uhlji, prsti), zato so rane vidne in

gobavcev so se bali veliko bolj, čeprav so manj infektivni. Bolezen se prenaša z izdihovanjem bacilov. Inkubacijska doba je 3-5 let.

2 obliki:

1) LEPROMSKA GOBAVOST je maligna oblika (analogna miliarni tuberkulozi); imunski odgovor je šibak.

Bolniki imajo levji obraz: izguba obrvi, odelitev in povečanje nosnic, ušes in lic. Udeleženi so tudi živci: sčasoma se izgubi lokalna občutljivost; na obrazu in ekstremitetah se razvijejo grde rane (lepromi), ki se lahko sek. okužijo. Sledi resorpcija kosti in brezobličnost.

V ranah in nosnem izcedku je polno bacilov; test na lepromin (dobijo ga iz kuhanih bacilov iz ran) je negativen.

2) TUBERKULOIDNA GOBAVOST

Ima boljše prognozo; v nekaterih primerih se spontano pozdravi, lahko pa napreduje v lepromsko obliko.

Rdečkaste pege po obrazu, trupu in ekstremitetah; v sredini peg so neobčutljivi predeli.

Bacilov v pegah ne najdemo; rastejo v živčnih ovojnicah → odebelitve perifernih živcev. Rane se razširijo do kosti, ki razpadejo; atrofija mišic. Test na lepromin je pozitiven.

3.3 Ostale mikobakterioze

M.bovis

Inficira govedo → danes je bolezen že skoraj izkoreninjena. Na človeka se je prenesla preko mleka (danes pasterizacija): pogosta je bila pri otrocih (leta 1930 je M.bovis povzročil 7% tuberkuloznih smrti). Naravni rezervoar M.bovisa so jazbeci (Evropa), oposumi (Nova Zelandija) in bizoni (ZDA). Prenos na govedo verjetno poteka preko urina, fecesa in izpljuvkov.

Atipične mikobakterije

Povzročajo sistemske bolezni pri okuženih s HIV. Najpogostejše so infekcije s kompleksom M.avium/intracellulare, M.kansasii in M.marinum. Infekcija je povezana s produkcijo IL 10, ki blokira povečano mikrobicidno aktivnost, ki jo sprožita INF in TNF (tumor necrosis factor).

M.celatum: odkrit leta 1993 pri bolniku z AIDSom; ime pomeni *skrit*: tako pozno so ga odkrili zato, ker ga od M.xenopi lahko ločimo le s HPLC mikolne kisline.

4. ODGOVOR GOSTITELJA

4.1 Makrofagi

RESPIRATORNI IZBRUH

Makrofagi proizvajajo H₂O₂ in reaktivne kisikove intermediate (ROI). Ti zadostujejo za uničenje nekaterih mikobakterij, ne pa za M.tuberculosis:

- LAM (ima strateški položaj - ovojnica): je lovilec ROI; inhibira protein kinazo C in s tem regulira resp. izbruh; inh. ekspresijo genov za še neznani faktor, odgovoren za izbruh; inh. aktivacijo makrofagov z INF γ ; stimulira povečano produkcijo citokinov
- fenolni glikolipidi in sulfatidi: zmanjšajo produkcijo ROI in so lovilci radikalov
- M.tuberculosis se izbruhu izogne z vezavo na integrinske receptorje in receptorje za fibronektin namesto na Fc-receptorje, kar bi izbruh sprožilo

7

REAKTIVNI DUŠIKOVI OKSIDI

Nastanejo v aktiviranih makrofagih iz L-arginina. Sintezo aktivirata pri miših TNF α in INF γ . Virulentni sevi M.tuberculosis imajo manozilirane LAM in ta manozna kapa veliko slabše inducira produkcijo TNF α (→ manj RNI).

4.2 T celice

Na mesto infekcije najprej prispejo naravne ubijalke (NK), ki začno takoj proizvajati INF γ , nato malo številne γ/δ T celice in na koncu najštevilnejše α/β T celice, ki proizvajajo INF γ .

INF γ = ključna substanca, ki sproži mikobaktericidni učinek makrofagov

TNF α :deluje skupaj z INF γ

α/β T celice: prevladujejo v krvi in perifernih organih; lizirajo inficirane makrofage in s

tem sprostijo njihove toksične produkte in bacile
 γ/δ T celice: prevladujejo v mukoznih tkivih; enaka funkcija + regulacija aktivacije
 α/β T celic

4.3 Genetska pogojenost

Pri miših so odkrili gen Bcg, ki kodira integralni protein membrane. Ločimo Bcg (rezistentni fenotip), ki omeji rast mikobakterij in Bcg (občutljivi fenotip). Bcg imajo višjo frekvenco zlivanja v fagolizosome.

Raziskave genoma so zelo težke: počasna rast, zelo malo primernih restriksijskih mest, igranje z življenjem,...

5. DIAGNOSTIKA, ZDRAVLJENJE, NOVI TRENDI

Na tuberkulozo pomislimo ob vsaki dolgo trajajoči pljučni infekciji, katero spremljajo: vročina, šibkost, občutek slabosti, hujšanje, anemija, povečano število levkocitov, depresije. Te simptome pogosto prekrijejo ali spremenijo simptomi bolezni, ob katerih se tuberkuloza pogosto pojavlja: AIDS, kronično vnetje ledvic, alkoholizem,...

5.1 Tuberkulinski test

Je edini dokaz prisotnosti latentnih bacilov.

Test se je razvil iz Kochovega poskusa razvoja zdravila proti tuberkulozi. *M.tuberculosis* je gojil 8 tednov v juhi z glicerolom; koncentrat juhe je vročinsko inaktiviral. To se sicer ni obneslo kot zdravilo, je pa dokazal karakteristično reakcijo, ki nastopi 24-48 ur po subkutanem injiciranju v obolele osebe.

Danes obstaja več metod; pogosta je Mantoux-jeva metoda, kjer v kožo injiciramo PPD (purified protein derivative), ki jih dobimo s kemičnim čiščenjem filtrata kulture.

Rezultat:-pozitiven: mesto injiciranja v 24-48 urah pordeči (lokalno vnetje zaradi citokinov) in otrdi (monociti in makrofagi nalagajo fibrin). Test je pozitiven po 4-tedenski izpostavitvi *M.tuberculosis*.

-negativen: *M.tuberculosis* ni prisoten; lažen negativni rezultat lahko dobimo pri miliarni obliki, katere je danes vse več (AIDS).

8

5.2 Diagnostika

Simptomi se pojavijo relativno pozno, zato je pravočasna identifikacija potrebna, če želimo preprečiti razvoj infektivne oblike.

-tuberkulinski test

-rentgen (pri okuženih s HIV so slike atipične)

-detekcija acid-fast bacilov pod mikroskopom in izolacija čiste kulture

M.tuberculosis lahko izoliramo iz sputuma, tkiva organa, krvi, urina, spinalne tekočine in iz tekočin, dobljenih z želodčnim in bronhialnim izpiranjem. Tudi ta

metoda izgublja pomen, ker je vse več miliarne tuberkuloze, kjer sputum ni na voljo, za biopsijo pa se odločijo zelo redko.

M.leprae lahko izoliramo iz izcedkov iz ran in nosne mukoze.

Slabosti:

-da kolonije zrastejo, so potrebni 2-3 tedni

-v sputumu so lahko prisotne vse mikobakterije razen 3 vrst. Z DNA-RNA hibridizacijo

ločijo skupino M.tuberculosis od ostalih; z biokemijskimi testi in kromatografskimi analizami lipidov celične stene pa ločimo M.tuberculosis od drugih iz te skupine. To pomeni še 2-3 tedne.

Hitrejše metode

1)Vsaka vrsta mikobakterij sintetizira edinstveno serijo mikolne kisline. S HPLC lahko ločimo več kot 50 vrst. Ko je kultura na voljo, so potrebne le 4 ure.

2)Hibridizacija: pripravljene so sonde za večino mikobakterij. Ko imamo kulturo, traja nekaj ur.

Pri 1 in 2 potrebujemo več kot 10 bacilov; v kombinaciji še z nekaterimi modernimi metodami dobimo rezultat v 4-7 dneh.

Nove smeri razvoja

1)izboljšanje NK-sonde

2)genska amplifikacija: zadostovalo bi 1-10 bacilov; največ 1 dan

3)uporaba specifičnih, lahko dokazljivih komponent

TESTIRANJE NA ZDRAVILA

Zaradi vse več rezistentnih sevov, je potrebno testiranje učinkovitosti zdravil, kar traja še 2-3 tedne.

Hitrejše možne metode:

-genetski pristop: temelji na možnih razlikah med rezistentnimi in občutljivimi sevi

-funkcionalni pristop:-uporaba mikobakteriofagov in luciferina

-merjenje nukl. kisline v kulturi z določenim zdravilom

5.3 Vakcina BCG

BCG (Bacille Calmette-Guerin) je oslabljen (nevirulenten) sev M.bovisa, s katerim je bilo cepljenega 85% vsega prebivalstva. Za širšo uporabo je bila vakcina predpisana leta 1928, že po enem letu pa je zaradi kontaminacije vakcine umrlo 250 otrok. *Nevedni* ljudje so izgubili zaupanje in ponovno se je začela uporabljati šele po 2. svetovni vojni.

9

Za vakcinacijo se uporabljajo trije sevi, vsi izpeljani iz originalne kulture Calmette-Guerin. Od takrat rastejo v različnih razmerah, v različnih laboratorijih in imajo različne karakteristike (stopnja rasti, viabilnost, antigenska ekspresija,...).

Vakcinacija:-10-13 let stari otroci; v deltoidno mišico

-bolniki z AIDSom zbolijo za BCGozo, zato v Afriki cepijo že novorojenčke (predno postane imunski sistem preveč osiromašen)

Prednosti:-varna

-poceni

- relativno stabilna
 - tudi proti gobavosti
 - ena inokulacija lahko producira dolgo trajajočo občutljivost
- Slabosti: -ščiti pred razvojem in razširitvijo bolezni, ne pa pred infekcijo
- učinkovitost je nizka in zelo variira v različnih predelih sveta
 - z leti učinek upada; revakcinacija naj bi bila le 10%-učinkovita
 - redki stranski učinki: strditev in gnojenje mesta vakcinacije, vnetje kosti in žlez, zelo redko smrt

Delovanje: BCG ostane v fagolizosomu, kjer se določen čas razmnožuje, nato pa ga makrofag ubije. Poveča mikrobicidno moč alveolarnih makrofagov. Če se *M.tuberculosis* začne razmnoževati, je lokalna akumulacija aktiviranih makrofagov in limfocitov veliko hitrejša kot pri nevakciniranih osebah.

RAZVOJ NOVIH VAKCIN

- z rekombinacijo: želijo stabilno izpostaviti določene antigene *M.tuberculosis* v BCG
- BCG-avksotrofi in avksotrofi *M.tuberculosis*: kot nepopolno viabilen organizem bi preživel 1-3 mesece; slab in kratek učinek
- mrtve vaccine (pri AIDSu): so brez pomena, ker ni izločanja proteinov (=antigenov)

5.4 Zdravljenje

Na voljo je 11 zdravil; nekateri sevi so rezistentni kar na 9 zdravil. Tuberkuloznemu bolniku dajo v roku 24. ur zdravilo, ki ponavadi učinkuje; šele po testiranju na učinkovitost pa dobi specifična zdravila.

1.faza: uničenje aktivno rastočih bacilov; 1-2 meseca; kombinacija izoniazida, rifampicina in pirazinamida

2.faza: izkoreninjenje dormantnih bacilov; 4-10 mesecev; kombinacija izoniazida in rifampicina

Poleg standardnih tarč (sinteza nukl. kislin, proteinov in celične stene), uporabljajo kot tarčo sintezo mikolne kisline, LAMA in drugih specifičnih komponent.

Rezistenca

Z zdravljenjem je zaključilo le 10% bolnikov (in še to so podatki za razvite države): vzrok je bilo samostojno jemanje zdravil in pogosta slabost. Transpozonov in plazmidov pri *M.tuberculosis* niso odkrili.

Učinek zdravljenja

- 1) smrt
- 2) ozdravitev (70-80%): v 5. mesecu in kasneje je bris negativen
- 3) zaključeno zdravljenje: v 5. mesecu in kasneje je 0-1 bris pozitiven
- 4) neuspešno zdravljenje: v 5. mesecu in kasneje je bris pozitiven
- 5) opuščeno: po 2. mesecih je bris negativen

10

ZDRAVILA

rifampicin: najbolj učinkovit; edini hitro difundira preko ovojnice; veže se na RNA-polimerazo

izoniazid: verjetno inhibira sintezo mokolne kisline. Za delovanje je potreben encim katalaza-peroksidaza, ki ga kodira gen kat G. Encim verjetno pretvori v bolj aktiven intermediat. Področje gena kat G je zelo variabilno → delecije in točkaste mutacije so zelo pogoste, kar je vzrok za vse bolj razširjeno rezistenco.

NOVE RAZISKAVE

- 1) Veliko oviro predstavlja nepermeabilnost za zdravila, zato proučujejo transportne mehanizme preko porinov, s siderofori,...
- 2) Zdravila ki bi napadala molekule, potrebne za preživetje, ki so izven bacila.
- 3) Kombinacije zdravil: eno zdravilo npr. poruši sintezo stene, vendar ni letalno, omogoči pa večjo prepustnost za drugo zdravilo, ki deluje v notranjosti in je letalno.

LITERATURA:

- B. R. Bloom: TUBERCULOSIS (Pathogenesis, Protection and Control)
- J. D. Sleight: NOTES ON MEDICAL BACTERIOLOGY
- A. A. Salyers, D. D. Whitt: BACTERIAL PATHOGENESIS
- M. Schaechter, G. Medoff, B. I. Eisenstein: MECHANISMS OF MICROBIAL DISEASE
- MEDICINSKA ENCIKLOPEDIJA, DZS 1980
- JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Januar 1995 (stran 137-140)
- TRENDS IN MICROBIOLOGY: 1993, stran 109-113
- ibid, 1994, 43-46,
- ibid, 1994, 119-124,
- ibid, 1994, 284-288,
- ibid, 1994, 411-420,
- ibid, 1995, 22-30