

Kan cancer förhindras med hjälp av en veckas antibiotikakur?

Lisa Praski

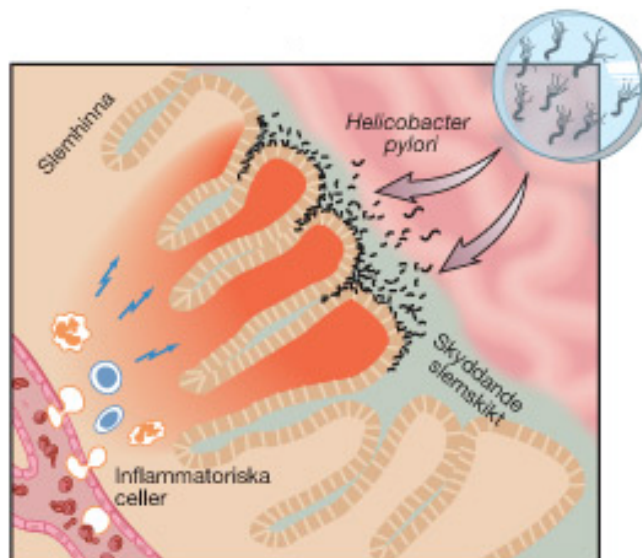
Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi VT 2008
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Det är nuförtiden väl etablerat att bakterien Helicobacter pylori orsakar sjukdomar som inflammation i magsäckens slemhinna (gastrit) och sår i magen eller tolvfingertarmen, som kan botas med en veckas behandling med antibiotika. Bakterien har även kopplats ihop med magcancer och många studier stöder detta samband. I en studie gjord i USA fann man tex att 60 % av de magcancerfall som ingick i studien kunde tillskrivas H. pylori. Detta antyder att 60 % av denna cancerform skulle kunna undvikas om H. pylori inte fanns, åtminstone i teorin. Detta är en lockande tanke, speciellt med tanke på att magcancer är den cancerform som orsakar näst flest dödsfall bland cancerrelaterade sjukdomar i världen.

Hur kan bakterieinfektionen leda till cancer?

H. pylori bosätter sig i magsäcken och kan orsaka ett sjukdomsförlopp som till slut hos ca 1 % av alla infekterade med bakterien utvecklas till magcancer. Det första steget i sjukdomsförloppet är att magkatarr utvecklas. Denna inflammation i magsäckens slemhinna drabbar alla infekterade till en viss grad, men de flesta har inga symtom.

Inflammationen är kroppens svar på tex en bakterieinfektion. Inflammationens funktion är att se till att immunförsvarets vita blodceller tar sig till infektionshärden och eliminerar inkräktaren. De vita blodcellerna tar sig från blodkärlen till den infekterade vävnaden och i samband med att de bekämpar bakterierna utsöndrar de ämnen som attraherar ytterligare vita blodceller och därmed ökar inflammationen. De vita blodcellerna angriper bakterierna genom att svälja dem och döda dem med hjälp av nedbrytande ämnen inuti cellen. Ibland kan kroppens egna celler skadas i processen. Se figur 1.



Figur 1. *H. pylori* bosättning i magsäcken lockar inflammatoriska vita blodceller till platsen, dvs orsakar en inflammation i magslemhinnan. Från Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2005. © Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2005. Återges med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

Hos ca 20 % av alla infekterade blir inflammationen så pass allvarlig att sår i slemhinnan i magsäcken eller tolvfingertarmen bildas. Såret är helt enkelt ett hål genom slemhinnan, ca 5 mm i diameter och varierande djup beroende på hur stor skada som åsamkats. Det första steget i sårbildningen är att det bildas en skada i det yttersta cellagret i slemhinnan. En faktor som kan orsaka sådana skador är att när immuncellerna angriper bakterierna händer det att de spillar ut en del av de nedbrytande ämnen som de använder för att döda bakterierna. Dessa ämnen kan skada ytcellerna. En annan faktor är att *H. pylori* utsöndrar ämnen som kan tvinga ytcellerna att begå självmord. Om de döda ytcellerna inte byts ut tillräckligt snabbt kan luckor i cellagret bildas. När en skada i ytcellagret väl har bildats exponeras den underliggande slemhinnan för den frätande magsyran och skadan riskerar att vidgas och fördjupas. Till slut kan skadan bli så stor att ett hål genom slemhinnan bildats, dvs ett sår.

H. pylori har mekanismer att undvika immunförsvarets åtgärder och ger därför en långvarig infektion som kan pågå i flera decennier. Oftast finns bakterien kvar under personens hela liv. Detta betyder att magslemhinnan utsätts för bakterierna och immuncellernas aktivitet under en väldigt lång tid. Detta anses vara viktigt för utvecklingen av cancer. Cancer är celler som delar sig ohämmat och därmed ökar drastiskt i antal. Detta får som följd att förstörade cellansamlingar, tumörer, bildas. I och med att bakterien tvingar ytceller att begå självmord snabbas celldelningen på för att ersätta dessa döda celler. Vid varje celldelning kopieras cellens DNA så att varje dottercell får en egen kopia av DNAt. Snabb celldelning leder därmed till snabb kopiering av DNAt. I ett sådant scenario är det lättare att misstag görs vid kopieringen så att förändringar, mutationer, uppstår i DNAt. Dessa slumpmässiga förändringar kan ibland leda till att celldelningen inte fungerar som den ska utan cellen börjar dela sig okontrollerat, dvs en cancercell bildas. Om cellerna utsätts för en snabbare celldelning på detta sätt under en väldigt lång tid ökar sannolikheten att sådana skadliga förändringar i DNAt som leder till cancerceller uppstår. Dessutom kan de nedbrytande ämnen som immuncellerna genererar i den inflammatoriska responsen gå in i ytcellerna och skada DNAt. Har man otur leder dessa förändringar i DNAt till att celldelningen inte kan kontrolleras så att en cancercell utvecklas.

En annan hypotes är att cancer helt enkelt orsakas av andra bakterier. Vissa ytceller utsöndrar magsyra. En långvarig infektion med *H. pylori* innebär att så pass många ytceller skadas, däribland de som utsöndrar syran, att magsyranivån i magsäcken sjunker. Detta skapar en miljö som *H. pylori* inte trivs att leva i, vilket får den att försvinna. Denna nya miljö som *H. pylori* skapat och dessutom lämnat fri, öppnar upp nytt territorium för andra bakterier från tex tarmarna som normalt inte trivs i magsäcken. Det är möjligt att de producerar cancerframkallande ämnen och att det egentligen är dessa bakterier som orsakar cancer.

Det är med andra ord inte säkert att det är *H. pylori* själv som producerar cancerframkallande ämnen. Rådande hypoteser tyder istället snarare på att *H. pylori* skapar ”goda” förutsättningar för att cancer ska kunna utvecklas. Under alla omständigheter verkar det finnas en koppling mellan *H. pylori* och magsäcker. Det finns effektiva behandlingsmetoder som kan eliminera bakterien helt från magsäcken. Det som rekommenderas är en kombination av tre läkemedel, två antibiotika och ett läkemedel som hämmar magsäckens produktion av syra, under en veckas tid. Med tanke på de allvarliga sjukdomar som bakterien orsakar är det lätt att tänka att bakterien bör elimineras till varje pris. Man bör dock tänka på att ca 80 % av dem som är infekterade med bakterien inte utvecklar sjukdom och är symptomfria. Dessutom finns hypoteser om att bakterien kan ha en skyddande effekt mot andra sjukdomar som tex matstrupscancer. Detta grundas på observationer av att matstrupscancer är ovanligt förekommande i länder där de flesta i befolkningen är infekterade med *H. pylori* samt att i

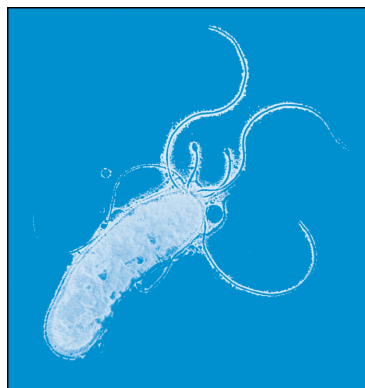
länder där antalet personer infekterade med *H. pylori* kraftigt minskat har samtidigt matstrups-cancer kraftigt ökat. Ytterligare studier krävs dock innan detta kan bevisas. Taktiken för närvarande är att en *H. pylori*-infektion inte behandlas om personen inte har några symtom. Vid symptomatisk inflammation eller konstaterade sår i mage eller tolvfingertarm sätts dock alltid behandling in.

Bakgrund

H. pylori och dess samband med de sjukdomar den orsakar upptäcktes i början av 1980-talet av australiensarna Barry Marshall och Robin Warren. Vid den här tiden ansågs mag- och tolvfingertarmsår orsakas av tex stress och kryddstark mat. Dessutom ansågs det vara omöjligt för bakterier att leva i magen på grund av magsyran. Marshall och Warren möttes därför av starkt motstånd under många år. Detta fick Marshall att i brist på försöksdjur helt enkelt använda sig själv för att bevisa att bakterien kan orsaka sjukdom. Han svalde, utan att informera vare sig sin chef eller fru, *H. pylori*-bakterier och drabbades kort därefter av en inflammation i magen. Ett samband mellan bakterien och sjukdom var bevisat, även om det inte gjorts med helt konventionella metoder. Efter mängder av forskningsrapporter som stödde Marshall och Warrens hypoteser började den skepsis som dominerade att så sakteliga minska. År 2005 belönades de med nobelpriset i medicin eller fysiologi för sin banbrytande upptäckt.

H. pylori-infektionen är en av världens mest vanliga bakteriella infektioner. Man tror att ungefär hälften av världsbefolkningen bär på bakterien. Den är mer vanlig i låginkomstländer och inom grupper med låg socioekonomisk status. Normalt smittas man som barn. Det är ännu inte helt klarlagt hur bakterien överförs från en människa till en annan. Trångboddhet, dålig hygien och dåliga sanitära förhållanden har identifierats som riskfaktorer.

H. pylori är en avlång, spiralformad bakterie med ett antal svansar, sk flageller, i ena änden. Se figur 2. Dessa flageller gör att bakterien kan röra sig snabbt genom magen, som är så sur att de allra flesta bakterier dör när de kommer i kontakt med syran. *H. pylori* har dock ett finurligt sätt att åtminstone för en kort stund klara sig igenom magsyran medan den tar sig till slemskiktet som täcker slemhinnan. I detta slemskikt är pH neutralt, vilket bakterien kan leva i. *H. pylori* producerar nämligen ett enzym, ureas, som kan bryta ned ett ämne i magen, urea, till bla ammoniak. Den basiska ammoniak neutraliserar då magsyran närmast bakterien, som då skyddas. Man kan tänka sig att ett moln med neutralt pH bildas kring bakterien.



Figur 2. *Helicobacter pylori*. På bilden syns *H. pylori*s avlånga form och svansar (flageller). Från Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2005. © Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 2005. Återges med tillstånd från upphovsrättsinnehavaren.

Det ureas som bakterien producerar utnyttjas i flera av de tester som används för att diagnosticera infektion av *H. pylori*. När enzymet bryter ned urea bildas även koldioxid. Personen får dricka urea innehållande en annan sorts kolatomer än den som är mest vanligt förekommande. På detta sätt så att säga märker man de kolatomer som finns i den urea som tillförs. Om *H. pylori* finns i personens magsäck kommer urean att brytas ned till koldioxid innehållande dessa ovanliga kolatomer. Koldioxiden transporteras med hjälp av blodet till lungorna och lämnar kroppen med utandningsluften. Med hjälp av speciella maskiner kan man mäta hur mycket av den ovanliga kolatomen som finns i koldioxiden i utandningsluften. Om mängden är större än innan urean svaldes, tyder det på att *H. pylori* finns i magen. Exempel på andra metoder är att kontrollera om personen har antikroppar mot bakterien i blodet. Vissa tester kräver att vävnadsprover från magsäcken tas. Detta görs med hjälp av ett gastroskop (en böjlig undersöknings slang) som förs ned genom svalget via matstrupen till magen. Vävnadsprovet kan sedan tex studeras i mikroskop för att undersöka om tecken på inflammation finns och om bakterien är närvarande.

Mera information

Dunn, B.E., Cohen, H. & Blaser, M.J. 1997. *Helicobacter pylori*. Clin. Microbiol. Rev. 10: 720-741.

Ernst, P.B. & Gold, B.D. 2000. The Disease Spectrum of *Helicobacter Pylori*: The Immunopathogenesis of Gastroduodenal Ulcer and Gastric Cancer. Annu. Rev. Microbiol. 54: 615-40.