



Med många strängar på sin lyra

Mykobakterier, RNA-processning samt antibiotika och antibiotikaresistens är forskningsområden för Leif Kirsebom, professor vid Institutionen för cell- och molekylärbiologi vid Uppsala universitet.

Mykobakterier hittas i olika miljöer i exempelvis grund- och kranvatten, i marken samt hos djur och människor. De är motståndskraftiga och tål exempelvis temperaturväxlingar samt överlever i vatten innehållande desinfektionsmedel. Ett flertal mykobakterier förorsakar allvarliga sjukdomar och bland dessa är tuberkulosbakterien som förorsakar tuberkulos (tbc) den mest kända. Andra exempel på mykobakteriella sjukdomar som drabbar djur och människa är kronisk diarré hos boskap, Johne's sjukdom, spetälska och hudsjukdomen Buruli ulcer. Många bär på tbc-bakterien latent och uppvisar inga sjukdomssymptom. Man uppskattar att en tredjedel av jordens befolkning är infekterade, cirka tio miljoner nya fall av tbc diagnosticeras varje år och cirka två miljoner människor dör årligen av sjukdomen. Behandlingen är lång och en ökad förekomst av resistent mykobakteriestammar gör att mykobakteriella infektioner så som tbc är svårbehandlade.

– Likt andra bakterier har mykobakterier en enastående förmåga att hantera och anpassa sig till olika tillväxtförhållanden. De kan bilda biofilmer, vilka kan betraktas som ”bakteriesamhällen”, växa som enskilda celler eller som filament. Under speciella betingelser kan de ändra cellmorfologi och för att ”övervintra” kan mykobakterier i likhet med många andra bakterier bilda motståndskraftiga sporer. Vi vet mycket lite om de mekanismer genom vilka mykobakterier styr förändringar i cellmorfologin och vi vet inte heller hur och om cellmorfologin påverkar mykobakteriers förmåga att infektera, säger Leif Kirsebom.

Hans forskargrupp var först med att visa att en nära släkting till tbc-bakterien kunde bilda sporer, tväremot gängse rön. En stor, men ifrågasatt och kontroversiell upptäckt.

– Det var stort för oss och för hela forskningsfältet då det öppnar helt nya möjligheter till att förstå hur mykobakterier sprids, ”övervintrar” samt i förlängning skulle detta kunna ge information om latent infektioner, menar Leif Kirsebom.

Att de stötte på patrull är inget han lägger så stor vikt vid, så är det inom

forskningen ibland, säger han. Sen efter att detta publicerades 2009 har även andra forskargrupper visat att mykobakterier sporulerar och på så vis har resultaten stärkts. Forskargruppen studerar *Mycobacterium marinum*, en nära släktingen till tbc-bakterien, som förorsakar en tbc-liknande sjukdom hos fiskar. I försök matas fiskar med infekterade larver för att sedan studera vilka mykobakteriegener som slås på och stängas av och deras roll när bakterien växer i fiskens celler. Även mykobakteriers förändrade cellbiologi vid åldrande och påverkan av stress, som exempelvis antibiotika, oxidativ stress och värmestress studeras. Och vad som händer med bakteriernas genuttryck när syretillgången är begränsad.

– Vi använder en *in vitro*-modell som kallas ”Waynes modell”, och studerar förändring i genuttryck och cellmorfologi vid syresvält. Efter 12 dagar har vissa gener ökat mer än 100 gånger i uttryck och detta trots att bakterien slutat växa och dela sig, berättar Leif Kirsebom.

De är också i slutfasen av ett mycket omfattande sekvensprojekt. DNA från samtliga 150-160 olika arter av mykobakterier ska sekvenseras och med det hoppas de delvis kunna besvara intressanta frågeställningar som: vad är en art och vilka gener är intressanta med avseende på infektion?

– Det skulle kunna få konsekvenser på hur mykobakteriella infektioner ska behandlas. Tuberkulos liksom andra mykobakteriella infektioner är generellt jäkligt svårbehandlade och då är det ännu viktigare att hamna rätt och kunna välja rätt behandlingsregim och då skulle sekvensinformationen kunna ge en viss vägledning, menar Leif Kirsebom.

Hans andra ”forskningsben”, som han uttrycker det, handlar om att förstå biologin hos RNA och dess betydelse i olika cellulära processer. I mer än 30 år har han studerat cellulära processer där tRNA är involverat, närmare bestämt processning av tRNA och funktionen av endoribonukleaset RNase P. Modellsystem har främst varit *E. coli*, men även andra bakteriella system har använts. Tvåvärdiga metalljoners betydelse för funktionen av RNase P och dess katalytiska RNA har varit av särskilt intresse.

Leif Kirseboms forskargrupp har visat att den här klyvningen kan stoppas med antibiotika, då de konkurrerar om samma plats på RNA:t som tvåvärda metalljoner. Behovet av att komma åt antibiotikaresistens växer för varje dag och därför kan detta vara ett sätt att stoppa bakterietillväxt – att slå ut RNase P. Proteinsyntesen stoppas och då dör bakterierna. Denna typ av inhibitorer kan betraktas som ”metal mimics”, och detta lede fram till namnet på det företag, ”Bioimics”, som Leif startade tillsammans med forskarkollegan Anders Virtanen, 2001. Där bidrar de till kampen mot antibiotikaresistens genom att söka molekyler som binder till RNA och inhiberar dess funktion. Vad gäller RNA processning är han forskningsmässigt tillbaka där han en gång började i slutet på 70-talet, säger han.

– Cirkeln är sluten. Nu är jag tillbaka och studerar RNase P *in vivo*, men nu med betydligt modernare, kraftfullare tekniker som gör att vi kan göra nya typer av experiment vi inte kunde göra då. Än har vi inte hört slutet, utan jag tror det här kommer öppna upp för ett nytt kapitel om RNase P.

Vid sidan om forskningen är Leif Kirsebom även föreståndare för Biomedicinskt centrum, BMC, i Uppsala, och har ett uppdrag som rektorsråd för internationalisering vid Uppsala universitet. Där arbetar han mycket med universitetets internationella relationer. Och under 2016 ska han tillsammans med andra representanter från Uppsala universitet och fem andra svenska universiteter bland annat se till att sprida och uppmärksamma svensk forskning i Indonesien och Brasilien. Life Science, hållbar utveckling, högre utbildning och innovation är exempel på områden som är i fokus. Att möta globala utmaningar, att skapa nya och se till att utveckla redan existerande samarbeten, samt stärka samarbeten mellan företag och universitet genom innovation, är några målsättningar.

– Det är väldigt lärorikt att möta människor från andra kulturer. Vi har så mycket att lära av varandra och se hur olika länder löser sina olika problem. Både forskning- och utbildningssatsningar är viktiga delar och där har Sverige mycket att bidra med.