

Veranderinge in die urienmetaboloom van tuberkulosepasiënte tydens suksesvolle en onsuksesvolle behandeling

M Opperman, DT Loots, I du Preez

Menslike Metabolomika, Noordwes-Universiteit, Suid-Afrika

Korresponderende outeurs: Monique Opperman **E-pos:** 25902806@nwu.ac.za

Variations in the urine metabolome of tuberculosis patients during successful and unsuccessful treatment: Various drug-induced, time-dependent variations were identified in the urine metabolomes of TB patients receiving DOTS therapy, indicating enzyme induction and inhibition. The onset of these variations happened earlier in unsuccessfully treated patients, compared to those treated successfully, which could be related to inter-individual variation in drug-metabolising enzyme genotypes.

Ongeag die algehele sukses van tuberkulose- (TB-) behandeling (DOTS-strategie), is daar steeds jaarliks veelvoudige onsuksesvol behandelde gevalle. Die DOTS-strategie behels die toediening van 'n kombinasie antibiotikums onder toesig, vir 'n minimum van ses maande. Alhoewel onsuksesvolle terapie toegeskryf kan word aan die onderbreking en/of vroegtydige staking van behandeling, is dit in baie gevalle ook die uitkoms wanneer die DOTS-kursus ten volle gevolg word. Die onderliggende biologiese meganisme hiervan is egter meestal onbekend, en meer inligting oor hierdie verskynsel kan tot verbeterde behandelingsprotokolle lei. Metabolomika (die studie van klein molekules in biologiese sisteme soos bloed, urine en selle) weerspieël die interaksie tussen genetiese, eksterne faktore, soos medikasie, en die fenotipe (suksesvol/onsuksesvolle behandeling), wat dus toegepas kan word om antibiotikums se werkmeganismes en toksisiteit te ondersoek. Die studie het 'n multiplatform-metabolomikabepaling gevolg vir die identifikasie van metabolietmerkers wat meer inligting oor die onderliggende meganismes van TB-behandeling kan bied.

Urienmonsters van 46 TB-pasiënte (29 suksesvol en 17 onsuksesvol behandel) is versamel ten tye van diagnose (week 0) en op verskeie tydsintervalle tydens behandeling (ná week 1, 2 en 4). Hierdie monsters is op veelvoudige analitiese platforms geanaliseer (gas- en vloeistofchromatografie-massaspektrometrie), en die data is verwerk deur enkel- en meerveranderlike statistiese metodes. Eerstens is DOTS-geïnduseerde variasies in die suksesvol behandelde pasiëntgroep ondersoek deur ongeteikende metodes, om die normale onderliggende meganismes van werking met verloop van tyd te identifiseer. Bykomend tot 'n algehele verlaging in oksidatiewe stresvlakke, is 'n tydafhanklike induksie en inhibering van verskeie ensieme in reaksie op die antibiotikums (CYP2E1, CYP3A4, alkoholdehidrogenase, en aminokarboksimumkoonat-semialdehyd-dekarboksilase), veranderde oksidatiewe stresvlakke (akoonitase, formielgliseriengenerasie-ensiem, α -ketoglutaaraat-suksinaat-semialdehyd-dehidrogenase), tesame met 'n opgeregleerde ureum-siklus en veranderde insulienproduksie, waargeneem. Hierna is 'n meer geteikende metabolomikabepaling gevolg, waar die pasiëntgroepe se urienasielkarnitien- en aminosuurprofiel voor en tydens behandeling vergelyk is. Geïdentifiseerde metabolietmerkers sluit in: histidien, isoleusien, leusien, metionien, valien, prolien, tirosien, alanien, serien en γ -aminobuteraat. In beide groepe het die meerderheid metaboliete 'n soortgelyke tydsafhanklike patroon oor die behandelingstydperk gevolg, maar met 'n vertraagde aanvang in die suksesvol behandelde pasiëntgroep. Hierdie tendens kan toegeskryf word aan 'n vitamien B6-tekort en variasies in oksidatiewe stresvlakke en ureumsiklus-tussenprodukte in die onsuksesvol behandelde pasiënte.

Die vroeëre aanvang van hierdie variasies in die onsuksesvol behandelde pasiëntgroep kan ook verwant wees aan moontlike genotipiese en fenotipiese variasies in geneesmiddel-metaboliserende ensieme in hierdie pasiënte. Laasgenoemde variasies kan lei tot onsuksesvolle behandeling as gevolg van óf 'n toename in toksiese metaboliet-tussenprodukte óf suboptimale aktiewe metabolietkonsentrasies.

Hierdie studie is die eerste wat veranderinge in die pasiëntmetaboloom by verskillende tydsintervalle in reaksie op TB-behandeling aandui. Die resultate bied nuwe insigte in die meganismes van TB-antibiotikum-metabolisme, -werking en nuwe-effekte, wat dus die weg baan vir die ontwikkeling van verbeterde, meer persoonlike terapeutiese benaderings tot TB.

Nota: 'n Seleksie van referaatopsommings: Studentesimposium in die Natuurwetenskappe, 28–29 Oktober 2021, Noordwes-Universiteit. Reëlingskomitee: Prof Rudi Pretorius (Departement Geografie, Universiteit van Suid-Afrika); Dr Hertzog Bisset (Suid-Afrikaanse Kernenergie-korporasie); Prof Cornie van Sittert (Navorsingsfokusaar: Chemiese Hulpbronveredeling, Noordwes-Universiteit).