NOVÁ IMAGE ANTIBIOTIK

MUDr. Jiří Slíva
Ústavy farmakologie
2. a 3. LF UK, Praha

Problematika bakteriální rezistence je široce diskutována pokaždé, hovoříme-li o účinnosti antibiotik, respektive o jejich racionálním užívání v terapii infekcí nejrůznější etiologie. Nepochybně se jedná o problém nejen medicínský, ale též ekonomicko-sociální. Pravděpodobně nikoho z nás nepřekvapí, respektive každý považuje za samozřejmé, že výskyt rezistence závisí na druhu patogenu a konkrétně užitém antibiotiku/chemoterapeutiku.

O poznání překvapivější jsou však již geografické rozdíly ve výskytu rezistence, a to v zemích, které si nejsou tolik vzdálené. Podíváme-li se např. na výskyt rezistence *Streptococcus pneumoniae* vůči erythromycinu, pak zjistíme, že ve Francii, Itálii, Maďarsku či Finsku bylo v roce 2007 až 25–50 % izolovaných kmenů zcela rezistentních. Naproti tomu v České republice, Německu či Velké Británii bylo takových kmenů přibližně 5–10 %. Pro naši zemi vyznívá poměrně příznivě také výskyt methicilin-rezistentních zlatých stafylokoků (MRSA, 10–25 %), ovšem pouze ve srovnání se zeměmi, jakými jsou Švédsko či Norsko (< 1 %). S ohledem na užití vankomycinu však zůstává výskyt rezistence pod 1 % v celé Evropě (Zdroj: EARSS).

Bakteriální rezistence je tedy nepochybně žhavým medicínským problémem, a proto vedle racionálně vedené antibiotické politiky je investováno mnoho úsilí do vývoje látek s inovativním mechanismem antibiotického účinku nebo takových, u kterých bude jejich podávání provázeno nižším rizikem rozvoje rezistence.

V tomto kontextu byla zcela recentně v časopise *Nature* publikována práce, jejíž autoři prezentují látku, která neindukuje rozvoj rezistence. Působí proti *Vibrio cholerae* a *E. coli* 0157:H7. Zatímco vibrio je dnes již notoricky známý původce cholery, v souvislosti s *E. coli* je pouze ve Spojených státech každým rokem zaznamenáno na 110 000 onemocnění průjmem a přibližně 50 úmrtí.[1] Takříkajíc celá věc je podle autorů velmi jednoduchá. Rezistence je v podstatě nevyhnutelná evoluční obrana mikroorganismů, které se snaží v přítomnosti antibiotika přežít. Avšak v případě, že se patogen pouze „omráčí", rezistence by se u něho následně vyvinout neměla.

Neméně důležitým pro pochopení účinku je i tzv. *quorum sensing,* tj. proces, pomocí kterého bakterie navzájem komunikují prostřednictvím signálních molekul, tzv. autoinduktorů, jež koordinují expresi jejich genů a ovlivňují tak mimo jiné i bakteriální virulenci. Z dřívějších studií je zřejmé, že bakteriální kmeny s defektním *quorum sensing* vyvolávají méně závažné infekce.

V návaznosti na tyto hypotézy byl proveden pokus o zásah do komunikace mezi bakteriálními buňkami, a to právě na úrovni *quorum sensing*. Cílovou strukturou byl bakteriální enzym MTAN, který je nezbytný pro tvorbu autoinduktorů. Všechny substance testované ve studii skutečně *quorum sensing* negativně ovlivňovaly. Navíc při hodnocení stupně bakteriální rezistence byla zjištěna stejná vnímavost vůči podaným substancím po 26 sledovaných bakteriálních generací, pročež jsou ostatně autory označovány poněkud entuziasticky jako „nekonečná antibiotika".[1] Vzhledem ke skutečnosti, že i jiné bakterie – *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitides, Klebsiella pneumoniae* či *Staphylococcus aureus* – exprimují MTAN, je možné předpokládat účinnost i u těchto patogenů. V současné době je v různé fázi výzkumu až 20 různých inhibitorů MTAN, od kterých lze navíc očekávat i příznivý bezpečnostní profil, jelikož zasahují pouze do metabolismu prokaryontních buněk.

Nemalému zájmu se těší řada látek s antimikrobiálním účinkem, které jsou v různé fázi klinického vývoje. Jednou z mnoha je např. pyrrhokoricin, tedy látka pocházející z těla hmyzu, a sice ruměnice pospolné (*Pyrrhocoris apterus*). Tato látka je schopna specifické vazby na bakteriální buňku, čímž vyvolá její zánik; navíc je zmiňována i jako možný nosný systém pro některé jiné antibakteriální látky.[2]

Testována je nepochybně i řada látek produkovaných mnohými plísněmi, jakou je např. *Streptomyces alboflavus 313* a nové hexadepsipeptidové cyklické antibiotikum NW-G01, u kterého je zmiňována vysoká aktivita vůči *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus, Staphylococcus aureus* či MRSA.[3]

Jednou z mnoha nadějných látek je dále telavancin, lipoglykopeptidový derivát vankomycinu. Podobně i on vykazuje *in vitro* účinnost vůči řadě grampozitivních patogenů včetně MRSA či PRSP (penicilin-rezistentní *Streptococcus pneumoniae*). Oproti vankomycinu má širší spektrum účinku a je účinný i v případě přítomné rezistence na vankomycin. Mechanismus účinku je stejný, a sice inhibice tvorby bakteriální stěny. Navíc však telavancin vyvolává depolarizaci bakteriální buněčné membrány a zvyšuje její propustnost. V dosud provedených studiích II. a III. fáze byla sledována jeho účinnost u komplikovaných infekcí kůže a podkoží.[4]

Molekul, o kterých bychom zde mohli ještě dále hovořit, je však jistě ještě celá řada (tigecyklin, delafloxacin …).

Literatura

1. Gutierrez JA, Crowder T, Rinaldo-Matthis A, Ho MC, Almo SC, Schramm VL. Transition state analogs of 5'-methylthioadenosine nucleosidase disrupt quorum sensing. ***Nat Chem Biol*** 2009;5:251–257.

2. Boxell A, Lee SH, Jefferies R, et al. Pyrrhocoricin as a potential drug delivery vehicle for Cryptosporidium parvum. ***Exp Parasitol*** 2008;119:301–303.

3. Guo Z, Shen L, Ji Z, Zhang J, Huang L, Wu W. NW-G01, a novel cyclic hexadepsipeptide antibiotic, produced by Streptomyces alboflavus 313: I. Taxonomy, fermentation, isolation, physicochemical properties and antibacterial activities. ***J Antibiot (Tokyo)*** 2009;62:201–205.

4. Smith WJ, Drew RH. Telavancin: a new lipoglycopeptide for Gram-positive infections. ***Drugs Today (Barc.)*** 2009;45:159–173.