

# Rezistencia na antibiotiká

Vrodená vs. Získaná rezistencia

Fenotypové a genotypové znaky

Selekčný tlak antibiotík

Klonálne šírenie rezistencie

# ANTIBIOTICKÁ REZISTENCIA

- Podľa WHO:
  - definovaná ako odolnosť mikroorganizmov (baktérií, húb, parazitov, vírusov) voči antimikróbnym látkam, voči ktorým boli predtým citlivé
- Patrí k jedným z najzávažnejších problémov ohrozujúcim zdravie pacientov
- Predmetom záujmu sú najmä **patogény vytvárajúce rezistenciu k viacerým typom alebo druhom antibiotík**
- ↑ výskyt MDR baktérií v nemocničnom prostredí

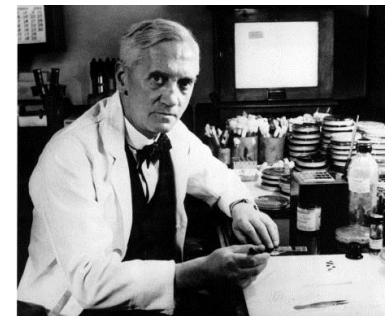
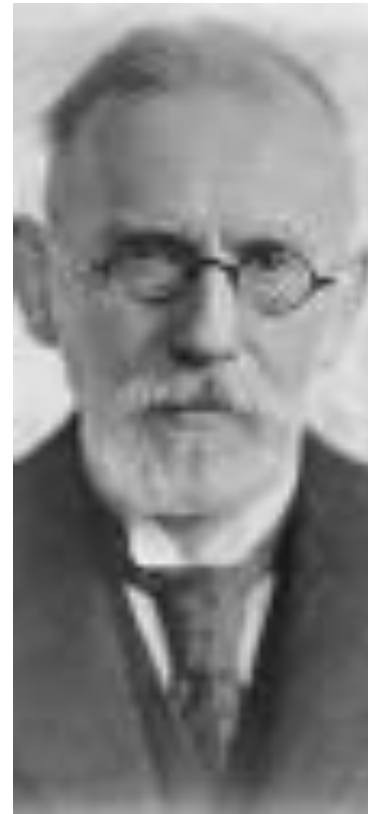
# ANTIBIOTICKÁ REZISTENCIA

= **Evolúcia v priamom prenose**

- zavedenie akejkoľvek antibiotickej látky → ohrozenie vznikom ATB rezistencie
- Mikroorganizmy:
  - **schopné prispôbiť sa** vplyvom životného prostredia celou škálou účinných spôsobov
- Pochopenie **mechanizmov rezistencie** je **nevyhnutnou podmienkou** pre:
  - uvážené používanie existujúcich antibiotík
  - pre vývoj nových antibakteriálnych látok
  - pre epidemiologické objasnenie outbreakov NN

# História vzniku rezistencie

- Paul Erlich (1854-1915)-  
salvarsan, liečba syfilisu
- **Gerhard Domagk** - prvý  
sulfonamid (éra chemoterapeutík)
- **Alexander Fleming** – **penicilín**
- Koniec 40. a začiatok 50. rokov-  
začiatok éry rezistencie - strata  
účinnosti penicilínu pri  
stafylokokoch
- Začiatky 50. rokov 20. storočia –  
kmene *Shigella dysenteriae*  
rezistentné súčasne na 4 ATB  
(multirezistentné kmene)



# Časová os vzniku rezistencie



# Nové antibiotiká vs. vznik rezistencie

Antibiotiká	Rezistencia	Skratka
1943 - Penicilín	1941 – <i>Staphylococcus</i> produkujúci penicilinázy	
1944 - Streptomycin	1944 – <i>M. tuberculosis</i> mutant	
1960 - Ampicilín	1960 – <i>E.coli</i> produkujúce penicilinázy	
1960 - Oxacilín	1960 – Metecilín-rezistet. <i>Staphylococcus</i>	MRSA
1970 – C3Gen.	1985 – Extended spectrum $\beta$ -lactamase	ESBL
1970 - Vankomycín	<b>1980 – Vankomycín-rezist. enterokoky</b>	<b>VRE</b>
1985 - Imipeném	<b>1993 - Karbapenemázy</b>	<b>CPE</b>
	<b>2015 – kolistín rezistentné kmene</b>	

# Príčiny ATB rezistencie

## 1. Prirodzená (primárna)

- vrodená rezistencia
- **chýbajúce cieľové miesto** pôsobenia antibiotika, príslušný transportný systém, prirodzene zvýšený bunkový eflux, znížená permeabilita membrány

## 2. Získaná (sekundárna)

- akvirovaná rezistencia
- mikroorganizmy prirodzene citlivé **získajú rezistenciu** v dôsledku dvoch mechanizmov:
  - mutácie v genóme
  - akvirácia rôznych mobilných genetických elementov.

# Prirodzená rezistencia

- Znamená, že **celá populácia** daného druhu je vždy odolná k určitému antibiotiku
- Vlastnosť vyplýva z ich stavby alebo metabolizmu
- Príklad:
  - mykoplazmy – rezist.k  $\beta$ -laktámovým ATB
  - Gram- baktérie – k glykopeptidom
  - Rod *Proteus*, *Providencia* a *Morganella* – kolistín



# Prirodzená rezistencia vybraných baktérií

Skupina	Druh baktérie	Prirodzená rezistencia
<b>Všetky gram+ baktérie</b>		aztreonam, temocilín, kolistín/polymyxín B, kys. nalidixová
<b>G+ koky</b>	<i>Staph.aureus</i> a ďalšie stafylokoky	ceftazidim
	<i>Streptococcus</i> spp.	ceftazidim, kys.fusidová, aminoglykozidy
	<i>Enterococcus faecalis</i>	cefalosporíny, makrolidy, klindamycín, sulfoamidy, aminoglykozidy
	<i>Enterococcus faecium</i>	cefalosporíny, makrolidy, sulfoamidy, aminoglykozidy
<b>G+ tyčinky</b>	<i>Listeria monocytogenes</i>	cefalosporíny
	<i>Lactobacillus</i> spp.	glykopeptidy

Skupina	Druh baktérie	Prirodzená rezistencia
<b>Všetky gram- baktérie</b>		glykopeptidy, klindamycín, daptomycín, linezolid
<b>G- koky</b>	<i>Neisseria spp.</i>	trimetoprim
<b>enterobaktérie</b>	<i>Escherichia coli</i>	penicilín, makrolidy, streptogramíny, rifampicín, kys.fusidová
	<i>Klebsiella spp.</i>	ampicilín
	<i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i>	ampicilín ± kys.klavulánová alebo sulbaktám, cefalosporíny I.generácie
	<i>Morganella morganii</i>	ampicilín ± kys.klavulánová alebo sulbaktám, cefalosporíny I.generácie, doxycyklín, kolistín, nitrofurantoín
	<i>Proteus mirabilis</i>	doxycyklín, tigecyklín, kolistín, nitrofurantoín
	<i>Proteus vulgaris</i>	ampicilín, cefalosporíny I. a II. generácie, doxycyklín, tigecyklín, kolistín, nitrofurantoín
	<i>Serratia marcescens</i>	ampicilín ± kys.klavulánová alebo sulbaktám, cefalosporíny I. a II. generácie, doxycyklín, kolistín, nitrofurantoín

Skupina	Druh baktérie	Prirodzená rezistencia
Neferm. G- tyčinky	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilín, ampicilín ± kys.klavulánová alebo sulbaktám, aztreonam, cefalosporíny I. a II. generácie, cefotaxim, ceftriaxon, ertapeném, rifampicín, makrolidy, streptogramíny, chloramfenikol, doxycyklín, tigecyklín, kys.fusidová, trimetoprim
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Penicilín, ampicilín ± kys.klavulánová alebo sulbaktám, aztreonam, cefalosporíny I. a II. generácie, cefotaxim, ceftriaxon, aztreonam, ertapeném, rifampicín, makrolidy, streptogramíny, chloramfenikol, doxycyklín, tigecyklín, kys.fusidová, trimetoprim, fosfomycín
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Všetky penicilínové ATB ± inhibítory $\beta$ -laktamázy, cefalosporíny I. a II. generácie, cefotaxim, ceftriaxon, aztreonam, <b>karbapanémy</b> , rifampicín, aminoglykozidy, makrolidy, streptogramíny, kys.fusidová, trimetoprim, fosfomycín, kolistín
	<i>Burkholderia cepacia complex</i>	Všetky penicilínové ATB ± inhibítory $\beta$ -laktamázy, cefalosporíny I. a II. generácie, cefotaxim, ceftriaxon, aztreonam, karbapanémy, rifampicín, aminoglykozidy, makrolidy, streptogramíny, kys.fusidová, trimetoprim, fosfomycín, kolistín

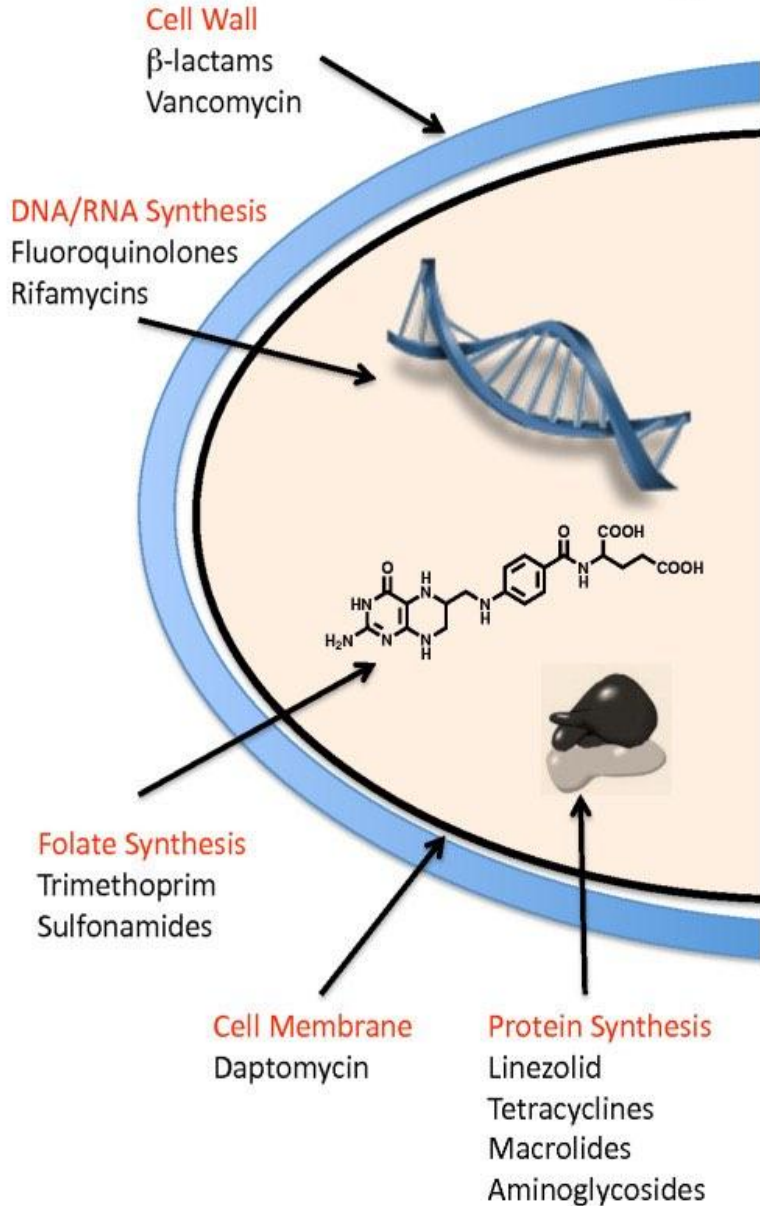
Skupina	Druh baktérie	Prirodzená rezistencia
<b>Ostatné gram-baktérie</b>	<i>Campylobacter jejuni</i>	kys. fusidová, streptogramíny, trimetoprim
	<i>Haemophilus influenzae</i>	kys. fusidová, streptogramíny
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	trimetoprim

Upravené podľa: Beneš, 2018. Antibiotika, systematika, vlastnosti, použítí.

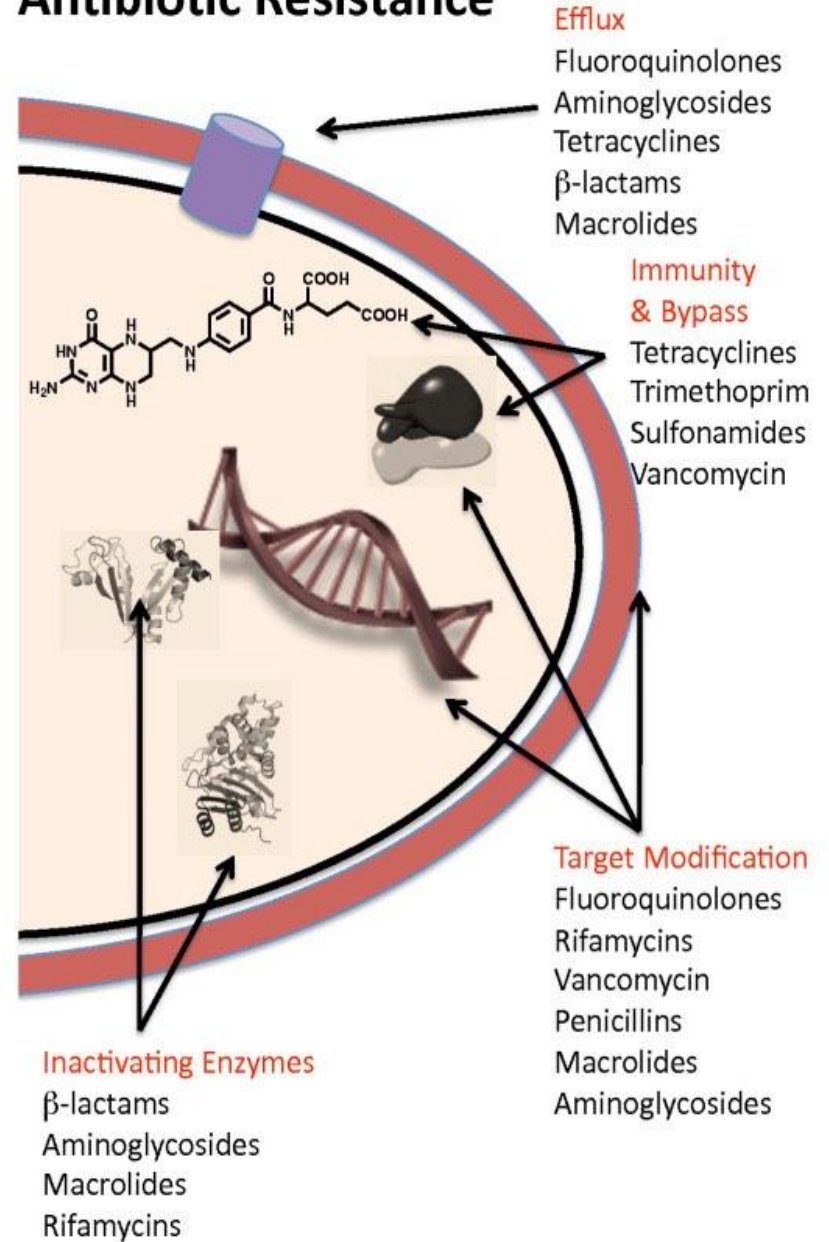
# Získaná rezistencia

- U mnohých baktérií **sa vyvinula po zavedení ATB** do liečby infekčných ochorení
- V súčasnosti je popísaných **7 mechanizmov** vzniku získanej rezistencie:
  1. **Enzymatická inaktivácia ATB**
  2. **Zábrana prístupu ATB k cieľovému miestu**
  3. **Aktívny transport ATB z bakteriálnej bunky**
  4. **Zábrana aktivácie ATB**
  5. **Modifikácia cieľového miesta**
  6. **Náhrada zablokovanej metabolickej dráhy**
  7. **Vytvorenie cieľových miest v nadbytku**

## Antibiotic Targets



## Antibiotic Resistance



# Podstata vzniku rezistencie

- Rezistencia na antimikrobiálne preparáty môže vzniknúť:
  1. fenotypickou adaptáciou
  2. genetickými zmenami

## 1. Fenotypická adaptácia

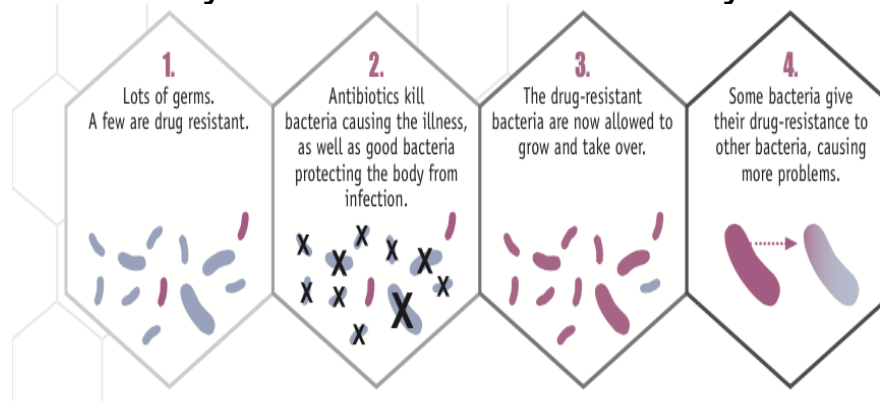
- znamená **prispôsobenie sa** baktérií na zmenené metabolické pochody
- sú to zmeny len čiastočné a prechodné
- je možné zvládnuť vyššími dávkami antibiotík, alebo jeho úplným vysadením, čím sa obnovia pôvodné metabolické pochody

# Podstata vzniku rezistencie

## 2. Genetická adaptácia:

### A. modifikáciou génu na chromozóme

- ide o chromozomálnu rezistenciu, ktorá sa uplatňuje v minimálnych prípadoch a princípmi vzniku je:
  - a) **spontánna mutácia**, ktorá vzniká nezávisle od predchádzajúceho styku s antibiotikom
  - b) **dedičný prenos** zapríčiňuje trvalý charakter
  - c) **selekčný tlak antibiotika** vyvoláva inhibíciu alebo vyhubenie citlivých baktérií



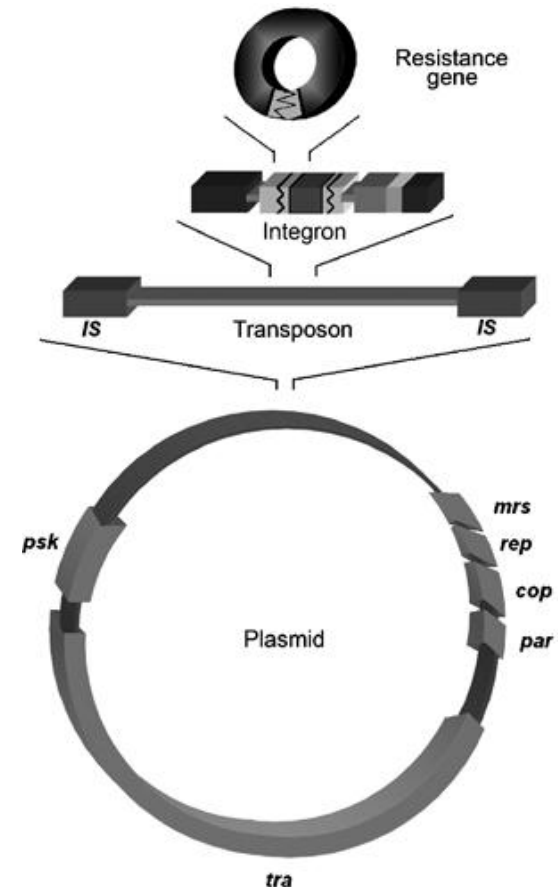


# Podstata vzniku rezistencie

## 2. Genetická adaptácia:

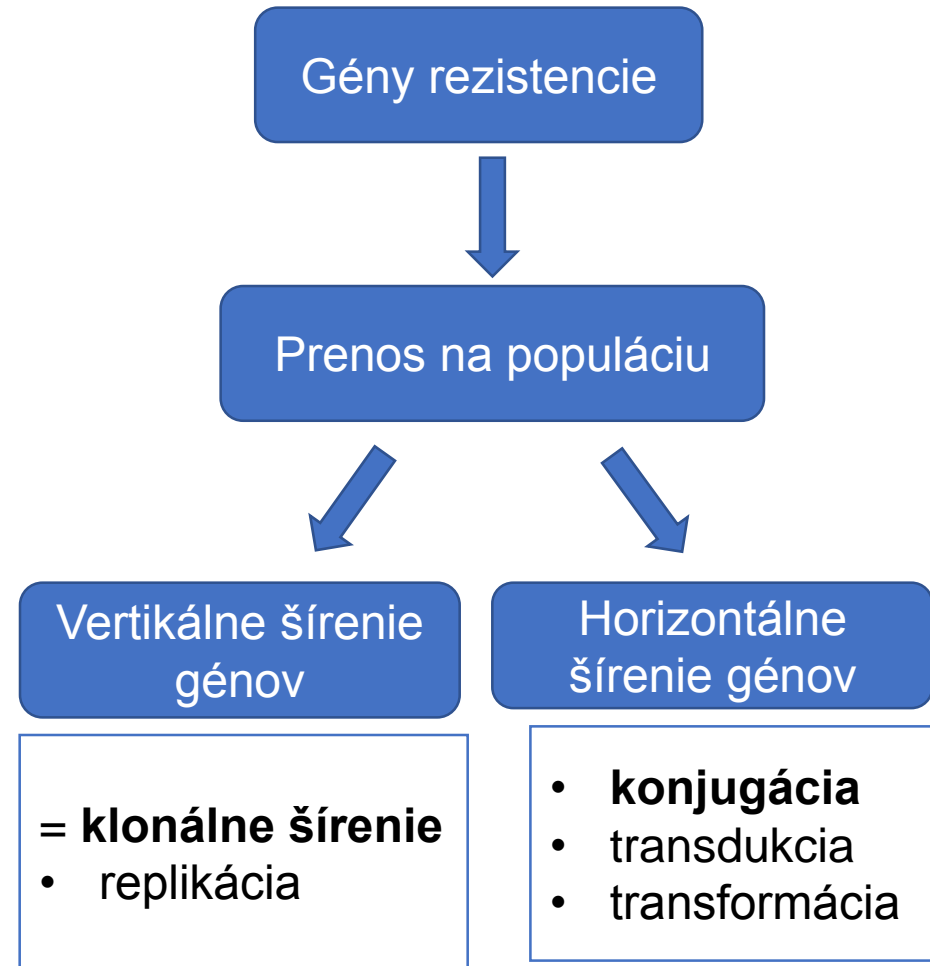
### B. prevzatím genetického materiálu od rezistentných buniek

- ide o **extrachromozómalnu rezistenciu**, ktorej najčastejšou príčinou sú mobilné genetické elementy:
  - Plazmidy
  - Traspozóny
  - Integróny

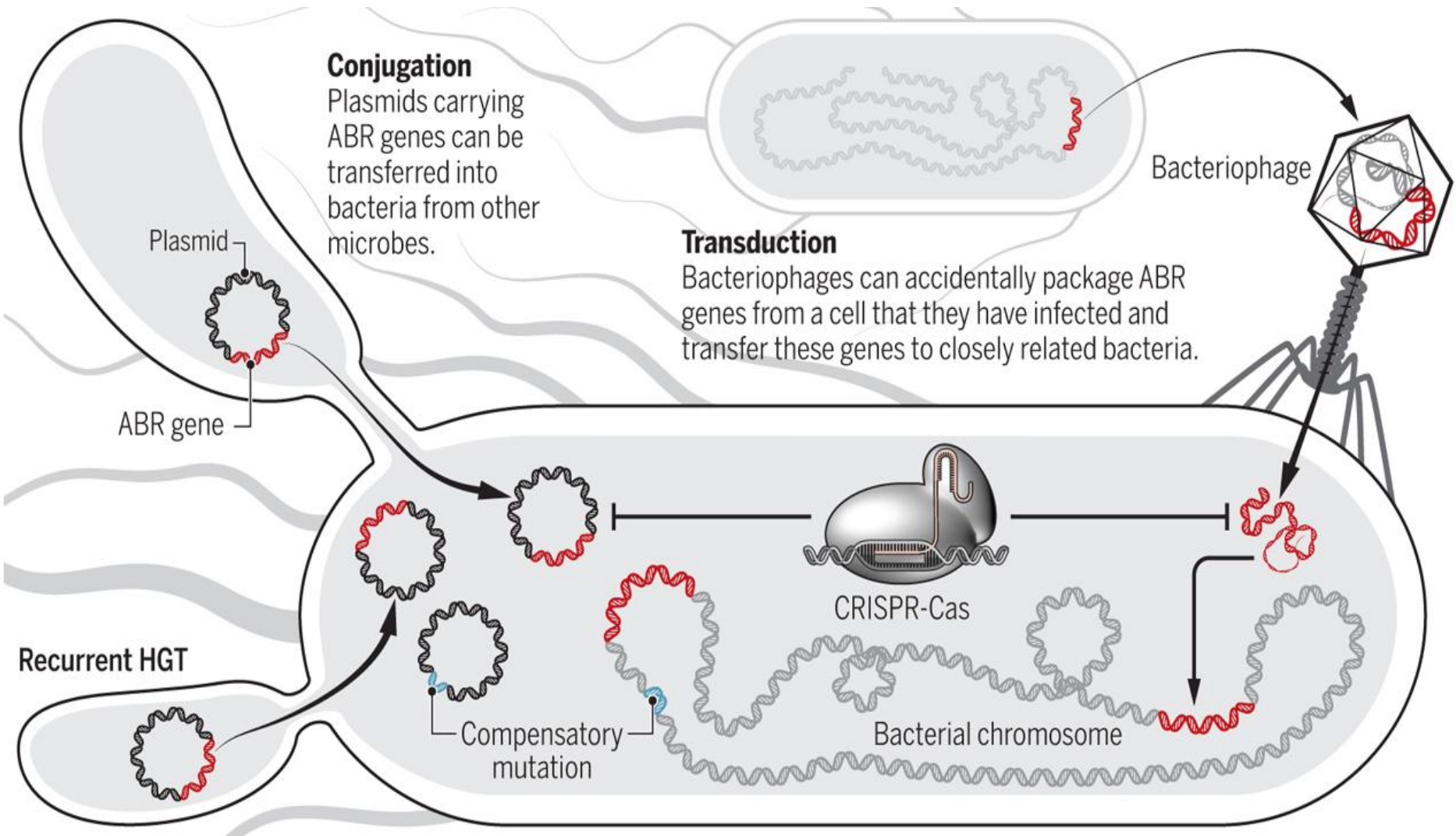


# Cesty prenosu génov medzi baktériami

- Rezistencia je geneticky podmienená
- Ak rezistencia prináša selektívnu výhodu → dochádza ku **klonálnemu šíreniu**
  - Je založené na vertikálnom prenose genetickej informácie, t.j.z materských buniek na dcérske



# Horizontálny transfer génov rezistencie:



# Horizontálny transfer génov rezistencie

- Mechanizmy rezistencie, šíriace sa horizontálnym transferom **sú nebezpečnejšie**
- Najčastejšie sa šíri mechanizmus rezistencie, ku ktorému stačí prenos jediný génu
  - Napr. produkcia enzýmov  $\beta$ -laktamáz
- Prijatie génu znižuje vitalitu buniek → zníženie konkurencieschopnosti

# Mobilné genetické elementy baktérií schopné horizontálneho transferu

- Rozdelenie na dve hlavné skupiny:

## 1. schopné sa presúvať z jednej bakteriálnej bunky do druhej

- konjugatívne plazmidy (R-plazmidy)
- konjugatívne transpozóny
- vyžadujú predošlú replikáciu celého transferovaného úseku

## 2. schopné premiestňovania sa v rámci jednej bunky do rôznych oblastí molekuly DNA

- transpozóny, génové kazety, inzerčné sekvencie typu **ISCR**
- dochádza nevyhnutne k rekombinácii a len niekedy aj k replikácii daného úseku