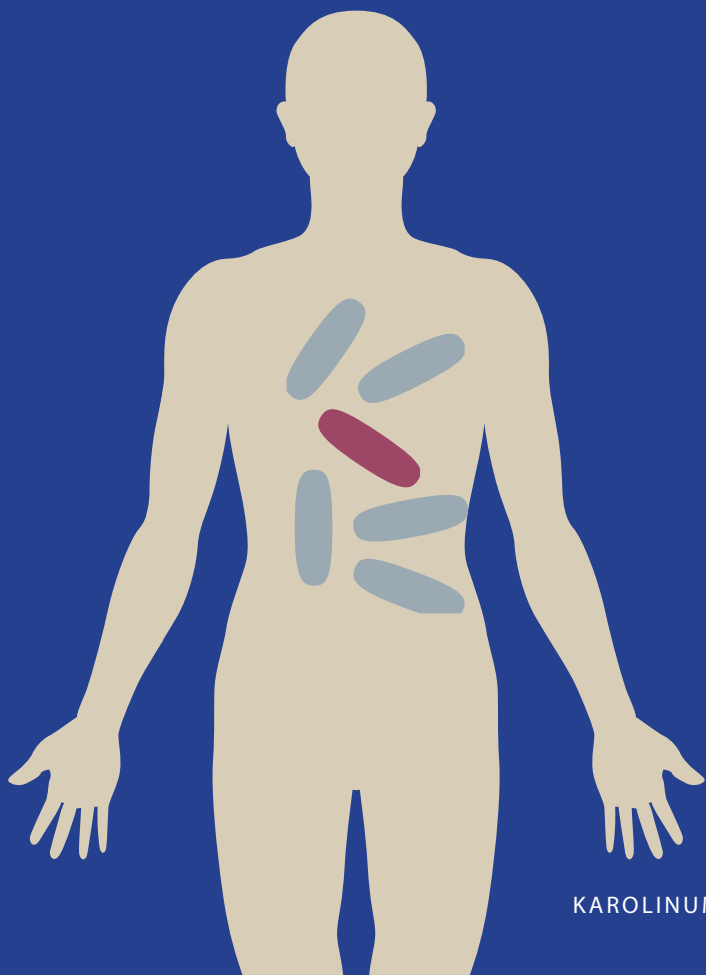


Oto Melter

BAKTERIÁLNÍ PERZISTENCE VŮČI ANTIBIOTIKŮM



KAROLINUM

BAKTERIÁLNÍ PERZISTENCE VŮČI ANTIBIOTIKŮM

Oto Melter

Recenzovali:

MUDr. Eliška Bébrová

(Ústav lékařské mikrobiologie, FN v Motole a 2. LF UK)

RNDr. Martin Musílek, Ph.D.

(Státní zdravotní ústav, Praha)

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

Praha 2021

Redakce Václav Hozman

Grafická úprava a sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání první

© Univerzita Karlova, 2021

© Oto Melter, 2021

ISBN 978-80-246-4918-4

ISBN 978-80-246-4919-1 (pdf : online)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

PODĚKOVÁNÍ	7
PŘEDMLUVA	8
1. ÚVOD A HISTORIE	10
2. DŮVODY VZNIKU	13
2.1 Bakteriální perzistence vůči antibiotikům indukovaná vnějšími faktory	15
2.2 Bakteriální perzistence vůči antibiotikům přirozená (náhodná, stochastická)	19
3. FENOTYP	20
3.1 Bakteriální perzistence, tolerance a rezistence vůči antibiotikům	20
3.2 Průkaz bakteriální perzistence a tolerance vůči antibiotikům	24
3.3 Fenomény bakteriální perzistence jiného charakteru	29
4. GENOTYP	32
5. MECHANISMY VZNIKU	37
5.1 Systémy toxin-antitoxin, ppGpp a jiné alarmony v odpovědi na stres	41
5.2 Represor LexA, induktor RecA, odpověď SOS a reparace poškozené bakteriální DNA	46
5.3 Transkripční faktory sigma a obecná stresová odpověď	49
5.4 Hydroxylové radikály, homeostáza kovových iontů a odolnost bakterií vůči oxidačnímu stresu	51
5.5 Poškození buněčné membrány a snížení koncentrace ATP	52
5.6 Kontakt dependentní inhibice bakteriálního růstu a perzistence	54
5.7 Signální alarmony a <i>quorum sensing</i> (QS)	55
5.8 Efluxové pumpy	57
6. ELIMINACE PERZISTERŮ A LÉČBA INFEKČÍ	59
6.1 Principy eliminace bakteriálních perzisterů	60
6.1.1 Přímá eliminace bakteriálních perzisterů	68
6.1.2 Senzibilizace bakteriálních perzisterů pomocí resuscitace	69

6.1.3 Redukce vzniku bakteriálních perzisterů snížením nebo deaktivací stresové odpovědi	71
6.2 Perzistery, perzistentní infekce a strategie jejich léčby	76
7. ZÁVĚR	82
8. SOUHRN TEMATICKÝCH PŘÍLOH	84
9. Literatura	91

PODĚKOVÁNÍ

Autor děkuje grantové Agentuře pro zdravotnický výzkum (AZV) Ministerstva zdravotnictví ČR za podporu studia problematiky a rovněž za podporu při vydání této knihy v rámci projektu AZV ČR 17-30460A. Autor rovněž děkuje za úsilí a čas, který strávili při přípravě knížky recenzenti emeritní primářka MUDr. Eliška Běbrová a Mgr. Jan Tkadlec, Ph.D. z Ústavu lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN v Motole a RNDr. Martin Musílek, Ph.D. ze Státního zdravotního ústavu v Praze. Další poděkování patří Mgr. Pavlu Kšajtovi za konzultace a technickou pomoc při sestavování rukopisu.

PŘEDMLUVA

Ambicí autora, je aby tato útlá monografie poskytla základní informace o fenoménu bakteriální perzistence vůči antibiotikům, zejména na mikrobiologům, infekcionistům, ale i jiným odborníkům, kteří denně používají antimikrobiální látky.

Téma bakteriální perzistence k antibiotikům se systematicky studuje pouze dvě desetiletí, a je tudíž novou oblastí v mikrobiologii. Množství mechanismů vzniku bakteriální perzistence nebo tolerance vůči antibiotikům, ale i fragmentarizovaných experimentálních výsledků získaných na toto téma zejména při studiu v *in vitro* podmínkách, je těžké, ne-li nemožné zatím zobecnit. Je nutné si rovněž uvědomit, že to, co bylo prokázáno pro určitý bakteriální druh, nemusí platit pro jiný. Pokud jde ale o bakteriální druhy fylogeneticky příbuzné, je pravděpodobné, že tyto mechanismy budou principiálně stejné nebo podobné. Cílem této stručné publikace by mělo být upozornit čtenáře na multifaktoriální mechanismy vzniku perzistence bakterií k antibiotikům. Knížka se zabývá pouze nejznámějšími mechanismy vzniku perzistence, které vedou ke vzniku bakteriální perzistence vůči antibiotikům, a až na výjimky se vyhýbá zcela detailnímu a složitému popisu jednotlivých kaskád. Čtenáře s hlubším zájmem o ně lze odkázat na odbornou literaturu citovanou obvyklým způsobem. V případě hlubšího zájmu o problematiku doporučujeme nahlédnout rovněž do bakalářské a diplomových prací, které se problematice věnovaly s podporou téhož grantového projektu (AZV 17-30460A) na našem nebo spolupracujícím pracovišti (bakalářská práce – Eva Smělíková, Mechanismy bakteriální perzistence a klinický význam, PřF UK, 2018; diplomové práce – Lucie Kubištová, Studium fenoménu perzistence u *Staphylococcus aureus*, PřF UK, 2015; Hana Kotková: Změny ve schopnosti perzistovat u chronologických izolátů *Staphylococcus aureus*, PřF UK, 2019, Bc. Aneta Valtová: Metody charakterizace perzistentního stavu po působení vybraných antibiotik u *Staphylococcus aureus*, PřF UK, 2020).

Děkujeme Agentuře pro zdravotnický výzkum ČR, s jejíž podporou v rámci grantového projektu 17-30460A AZV ČR jsme se mohli tomuto mimořádně zajímavému tématu bakteriální perzistence vůči antibiotikům věnovat. Svou troškou do mlýna jsme tak snad přispěli ve formě domácích, zahraničních publikací a nako-

nec i touto knížkou k lepší informovanosti o podle nás mimořádně důležitém tématu s klinickým přesahem. Tyto znalosti snad kladně ovlivní racionalizaci použití antimikrobních látek v kterémkoliv sektoru jejich využití.

1. ÚVOD A HISTORIE

Bakteriální perzistence k antibiotikům je téma, které je známé již skoro 100 let, od selhávání léčby infekce způsobené *Staphylococcus aureus* penicilinem (Bigger 1944). Studium perzistence k antibiotikům a následně povědomí o něm je ve srovnání se studiem rezistence, která může být způsobená mnoha různými mechanismy, pořád doslova popelkou, neboť její existence je ignorována (Corona a Martinez 2013; Michiels et al. 2016). Vypořádání se s perzistery by zlepšilo výhled v současné antibiotické krizi, a to v neposlední řadě proto, že perzistence může také vést ke zrychlenému vývoji rezistence (Bakkeren et al. 2020). Zatímco povědomí o bakteriální rezistenci má dnes téměř každý laik, o bakteriální perzistenci ví jen hrstka odborníků. Jedním z důkazů by mohl být rozdíl v počtu citací mezi perzistencí a rezistencí, který dosahuje podle jednotlivých zdrojů jednoho až dvou řádů (př. ke dni 18. 8. 2020; Google: český – „bakteriální perzistence“ 213 versus „bakteriální rezistence“ 7 440 záznamů; „bacterial persistence“ 166 000 versus „bacterial resistance“ 1 580 000; Pub Med (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>): „bacterial persistence“ 699 versus „bacterial resistance“ 6 687; Web of Science (<https://apps.webofknowledge.com>): „bacterial persistence“ 1 049 versus „bacterial resistance“ 7 093). Prvním důvodem opomíjení perzistence by mohl být fakt, že až s rozvojem molekulární biologie v horizontu zhruba posledních 20 let je možné tento fenomén, resp. velmi malé množství perzistentních buněk v mikrobiální populaci studovat. Druhým, možná nezanedbatelným důvodem pak je, že výrobcům a obchodníkům s antibiotiky se okolnost, že v každé mikrobiální populaci existuje pokaždé alespoň několik mikrobiálních buněk odolávajících jakémukoliv antibiotiku, nehodí mezi odborné ani marketingové informace.

Perzistence bakterií k antibiotikům bychom mohli zasadit do širšího rámce evoluce, která se zabývá vývojem neživé a zejména živé přírody. Neustále změny živých organismů jsou předpokladem jejich uplatnění v soutěži s jinými živými organismy v neustále se měnících podmínkách. První mikroorganismy byl schopen pozorovat již v 17. století Antoni van Leeuwenhoek (1632–1723). Pravděpodobně z důvodu, že ještě několik staletí bylo jednodušší studovat a představit si vyšší organismy, nejznámějším „otcem“ evoluční biologie se stal až v 19. století Charles Darwin (1809–