

Bakterije

I OTPORNOST NA ANTIBIOTIKE

Gordana MARAVIĆ VLAHOVIČEK, Zagreb

Antibiotici su kemijski spojevi koji ubijaju bakterije ili koče njihov rast. U prirodi ih proizvode različiti mikroorganizmi i smatra se da im je glavna uloga zaštititi životni prostor mikroorganizma proizvođača i tako mu osigurati dovoljno hranjivih tvari. Bakterije su jednostavni organizmi, građeni od samo jedne stanice. Ipak, načini kojima različiti antibiotici sprječavaju rast bakterija vrlo su raznoliki. Antibiotici se upliću u temeljne stanične procese ne dopuštajući proizvodnju gradivnih dijelova te brojnih molekula važnih za život bakterijske stanice.

Kada je 1928. godine Alexander Fleming, sasvim slučajno, u laboratoriju otkrio penicilin, antibiotik koji onemogućuje rast bakterija i kojeg proizvodi zelena plijesan *Penicillium notatum*, došlo je do povijesnog preokreta u liječenju bakterijskih infekcija. Četrdesetih godina prošlog stoljeća antibiotici su uvedeni u kliničku praksu. Bolesti koje su stoljećima harale zemaljskom kuglom i odnosile nebrojeno mnogo ljudskih života drastično su suzbijene. Štoviše, sprječavanjem sepse iznimno je porasla i učinkovitost kirurških zahvata. Činilo se da su antibiotici univerzalni lijekovi. Počela je masovna proizvodnja sintetskih spojeva po uzoru na prirodne antibiotike, a njihova sveopća uporaba u medicini, veterini i uzgoju životinja svakim je danom rasla sve više. Bilo je to »zlatno doba« antibiotika. Međutim, idila nije dugo trajala. Ubrzo su se počeli javljati bakterijski sojevi koji su rasli i u prisutnosti antibiotika – bakterije su postale otporne.

Neprijemna i učestala uporaba antibiotika prisiljava bakterije da se prilagode i zaobiđu njihovo pogubno djelovanje. Što je više antibiotika u okruženju, bakterije se moraju brže i učinkovitije prilagođavati – kažemo da se stvara selekcijski pritisak (sl. 1). U proteklih sedam desetljeća otkad su antibiotici u širokoj primje-

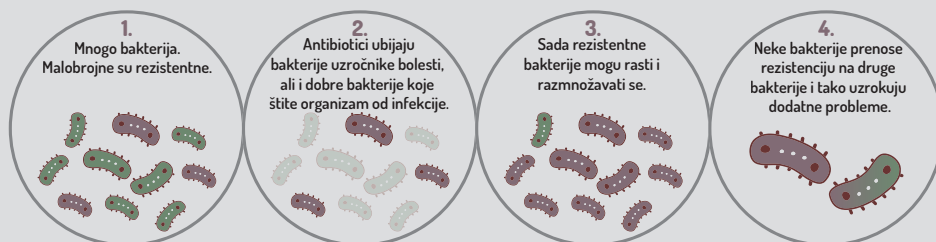
ni, selekcijski pritisak na bakterije bio je iznimno velik. Rezultati su za čovječanstvo zabrinjavajući – sve je manje antibiotika koji djeluju, broj rezistentnih bakterijskih sojeva neprestano raste, a počeli su se javljati i višestruko rezistentni sojevi koje više ne mogu uništiti niti antibiotici koji su se čuvali kao posljednja linija obrane. Čovjek se suočava s gorućim zdravstvenim problemom – ako ne pronađemo prikladno rješenje, postoji velika opasnost da ćemo se vratiti u uvjete predantibiotskog doba.

Što čovječanstvo može učiniti u ovom trenutku? S jedne strane, farmaceutska industrija pokušava sintetizirati nove spojeve, ali to je iznimno kompliciran, rizičan i dugotrajan proces. S druge strane, ulažu se ogromni naponi da bi se povratili u optičaj i postojeći antibiotici. U oba slučaja znanstvena istraživanja mehanizama djelovanja antibiotika i bakterijske rezistencije od temeljnog su značaja.

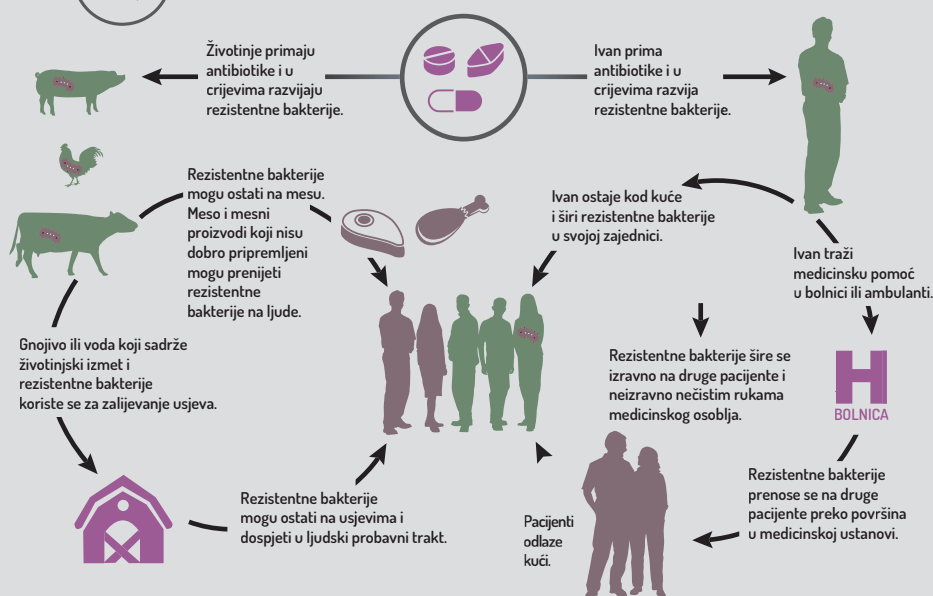
U borbu protiv rezistencije treba uključiti i novije spoznaje o ulozi antibiotika u okolišu kao njihovom ishodnom staništu, u kojem se pojavljuju kao produkti različitih okolišnih mikroorganizama. Dugo je zanemarivana činjenica da su koncentracije antibiotika u prirodi vrlo male, za razliku od velikih terapijskih koncentracija koje se koriste u suzbijanju bakterijskih infekcija. Istraživanja su pokazala da antibiotici pri niskim koncentracijama djeluju kao signalne molekule te da na taj način sudjeluju u komunikaciji između istih ili različitih bakterijskih vrsta. Antibiotici kao signalne molekule utječu na gensku ekspresiju i mijenjaju ponašanje bakterija pa se tako bakterije u prirodi prilagođavaju uvjetima okoliša. No, kako male (ili *subinhibitorne*) koncentracije antibiotika djeluju na uzročnike bolesti? Kada se ne pridržavamo zadane terapije koju je propisao liječnik i ne popijemo propisanu dozu antibiotika, njihova koncentracija u našem tijelu pada na subinhibitornu razinu. Posebno je zabrinjavajuće da se kod nekih patogena u takvim



KAKO NASTAJE REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE?



KAKO SE REZISTENCIJA ŠIRI?



**Već sama uporaba antibiotika stvara rezistenciju.
Antibiotici se trebaju uzimati isključivo za liječenje bakterijskih infekcija.**

Slika 1. Nastanak i širenje bakterijske rezistencije na antibiotike (temeljeno na *CDC Report – Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013* – <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>)

uvjetima povećava virulencija i proizvodnja biofilma koji je iznimno otporan na terapijsko djelovanje antibiotika.

Bakterijska rezistencija na antibiotike iznimno je kompleksan problem koji bi u skoroj budućnosti mogao biti poguban. Koordinirano djelovanje znanstvenika, liječnika i farmaceuta stoga je od presudne važnosti. Kao prvi korak prevencije potrebno je drastično smanjiti uporabu antibiotika i ograničiti je na tretman isključivo bakterijskih infekcija, što zahtijeva i razvoj brzih i učinkovitijih dijagnostičkih metoda, kao i obrazovanje široke populacije o ciljanom djelovanju antibiotika. S obzirom na to da su bakterije iznimno prilagodljive, a čini se da su uvijek barem jedan korak ispred čovjeka, Svjetska zdravstvena organizacija je 2002. godine u svojoj globalnoj strategiji preporučila i uvođenje komplementarnih terapija kao što su terapije bakteriofagima. Znanstvenici u akademskoj zajednici i farmaceutskoj industriji moraju udružiti snage u pronalasku novih spoje-

va s antimikrobnim djelovanjem, pronalasku novih mehanizama djelovanja antibiotika, kao i u sprječavanju postojećih mehanizama rezistencije. Zadatak pred nama je težak, no želimo li zadržati postojeću razinu antiinfektivne terapije, moramo ustrajati u naporima i djelovati brzo i učinkovito na svim razinama.

TKO JE AUTORICA OVOG TEKSTA

Dr. sc. Gordana Maravić Vlahoviček je izvanredna profesorica Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Voditeljica je kolegija diplomskog studija *Molekularna biologija s genetičkim inženjersvom*, kolegija doktorskog studija *Biotehnologija u farmaciji i Bioinformatika* te kolegija poslijediplomskih specijalističkih studija *Biološki terapeutici* i *Biotehnološki lijekovi biljnog podrijetla*. Područje njezina znanstveno-istraživačkog interesa su mehanizmi bakterijske rezistencije na ribosomske antibiotike, mehanizmi djelovanja rRNA metil-transferaza i mehanizmi bakterijske međustanične komunikacije.