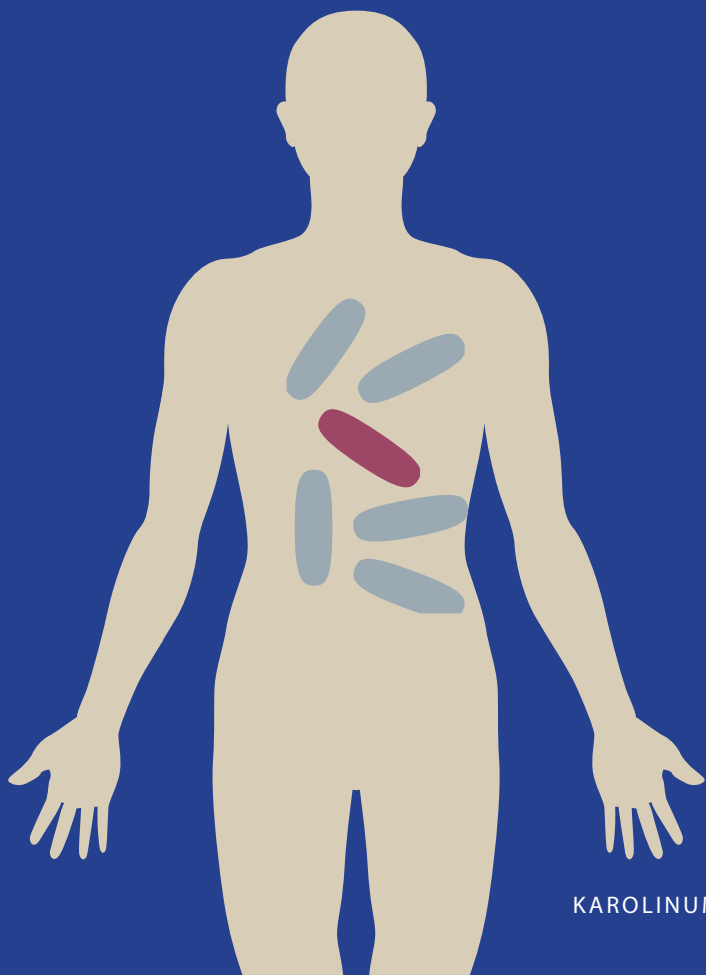


Oto Melter

# 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](http://www.karolinum.cz)  
[ebooks@karolinum.cz](mailto:ebooks@karolinum.cz)



## OBSAH

PODĚKOVÁNÍ	7
PŘEDMLUVA	8
<b>1. ÚVOD A HISTORIE</b>	<b>10</b>
<b>2. DŮVODY VZNIKU</b>	<b>13</b>
2.1 Bakteriální perzistence vůči antibiotikům indukovaná vnějšími faktory	15
2.2 Bakteriální perzistence vůči antibiotikům přirozená (náhodná, stochastická)	19
<b>3. FENOTYP</b>	<b>20</b>
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
<b>4. GENOTYP</b>	<b>32</b>
<b>5. MECHANISMY VZNIKU</b>	<b>37</b>
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
<b>6. ELIMINACE PERZISTERŮ A LÉČBA INFEKČÍ</b>	<b>59</b>
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
<b>6.2 Perzistery, perzistentní infekce a strategie jejich léčby</b>	<b>76</b>
<b>7. ZÁVĚR</b>	<b>82</b>
<b>8. SOUHRN TEMATICKÝCH PŘÍLOH</b>	<b>84</b>
<b>9. Literatura</b>	<b>91</b>

## 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–