

Beta-laktamázy

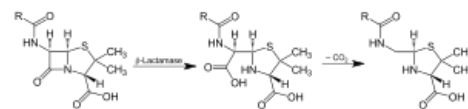
Bakterie se mohou stát rezistentními na peniciliny řadou mechanismů:

- **destrukce antibiotika β-laktamázi** - nejběžnější mechanismus;
- **neschopnost proniknout vnější membránou G- bakterií**;
- **eflux** přes *vnější* membránu G- bakterií;
- **nízká vazba antibiotika na cílové PBP**.

Některé bakterie mohou vykazovat víc než jeden mechanismus rezistence, např. gen *mecA* v MRSA kóduje další PBP (penicillin binding site) a většina také produkuje **beta laktamázu**.^[1]

β-laktamázy

β-laktamázy jsou enzymy, které se kovalentně vážou na β-laktamový kruh, hydrolyzují jej a činí antibiotikum neúčinným. Vznik rezistence na beta laktamová antibiotika začal ještě před tím, než byl penicilin široce dostupný, přičemž první **β-laktamáza** (*penicilináza*) byla popsána v *Escherichia coli* v roce 1940. Následoval vznik rezistence u *S. aureus* v důsledku **plazmidové β-laktamázy**.



Změny ve struktuře β-laktamu pod působením β-laktamáz.

Mnoho rodů G- bakterií má přirozeně se vyskytující **chromozomální β-laktamázy** (*AmpC*). První plazmidová β-laktamáza u G- bakterií, *TEM-1*, byla popsána v roce 1960. Během několika let se rozšířila po celém světě a byla nalezena u mnoha různých druhů. Během posledních 20 let bylo vyvinuto mnoho antibiotik, které jsou rezistentní na tyto β-laktamázy. S každou novou třídou léčiv se však objevují nové β-laktamázy.

Klasifikace

Existují dva klasifikační systémy pro β-laktamázy.

Molekulární (Ambler)

Čtyři třídy (A až D) založené na nukleotidových / aminokyselinových sekvencích enzymů:

- třídy A, C a D jsou **serinové β-laktamázy**;
- třída B jsou enzymy závislé na zinku (**metalo-β-laktamázy, MBL**), které hydrolyzují beta laktamový kruh různými mechanismy.

Funkční (Bush-Jacoby-Medeiros)

Tři skupiny, každá s podskupinami:

- skupina 1 - **cefalosporinázy, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou**;
- skupina 2 - **penicilinázy a / nebo cefalosporinázy, které jsou inhibovány kyselinou klavulanovou**;
- skupina 3 - **jsou závislé na zinku (MBL) a nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou**;

AmpC β-laktamázy

Jde o **chromozomální β-laktamázy**, které jsou aktivní proti cefalosporinům třetí generace (ceftriaxon, cefotaxim) a nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou. Patří do molekulární skupiny C a do funkční skupiny 1. Nacházejí se ve skupině organismů **ESCAPPM** (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter spp.*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*.) Použití cefalosporinů třetí generace k léčbě těchto infekcí vede k selekci mutantů, které **hyperprodukuje AmpC**. Tyto infekce jsou proto obvykle léčeny **karbapenemy**.^[1]

ESBL

Extended spectrum β-lactamases. ESBL se nejčastěji vyskytují u *E. coli* a *Klebsiella pneumoniae*, ale byly popsány i v mnoha dalších G- baktériích. Většina ESBL jsou deriváty enzymů TEM a SHV. Rezistence vzniká na peniciliny, cefalosporiny 1., 2. a 3. generace, a aztreonam (monobaktam). ESBL hydrolyzují tato antibiotika. ESBL mohou být inhibovány inhibitory β-laktamáz.

Mezi ESBL patří:

- **TEM β-laktamázy** - TEM-1 je nejběžnější β-laktamáza v G- bakteriích a je schopna hydrolyzovat peniciliny a cefalosporiny. Enzymy TEM jsou nejčastější v *E. coli* a *K. pneumoniae*, ale stále častěji se vyskytují v jiných druzích G- bakterií.
- **SHV β-laktamázy** - SHV-1 β-laktamáza se nejčastěji vyskytuje u *K. pneumoniae*.
- **CTX-M β-laktamázy** - plazmidové β-laktamázy, které přednostně hydrolyzují cefotaxim. Byly nalezeny v *Salmonella enterica* a *E. coli*.

- **OXA β -laktamázy** - ty se vyznačují vysokou hydrolytickou aktivitou proti oxacilinu. ESBL typu OXA se vyskytují hlavně u *Pseudomonas aeruginosa*, ale byly detekovány i u jiných G- bakterií.
- Jiné ESBL - bylo popsáno množství dalších ESBL, např. **PER-1, PER-2, VEB-1, GES, BES, TLA, SFO a IBC.**^[1]

Použité zdroje

1. TOROK, E. MORAN, E., COOKE, F.: *Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology. (Oxford Medical Handbooks)*. ISBN-10: 019967132X. ISBN-13: 978-0199671328.