

# ANTIBIOTIKUM- REZISZTENCIÁÉRT FELELŐS GÉNEK

**Az emberiség mindig is folyamatos fegyverkezési versenyt vívott a patogén baktériumokkal. Hol a kórokozók kerültek előnybe (például a nagyvárosi élet elterjedésével, mely könnyíti a járványok terjedését), hol az emberiség (a javuló higiénias viszonyokkal). Kétségtelenül nagy lépéselőnybe kerültünk az antibiotikumok felfedezésével és elterjedésével. Sok, korábban nem kezelhető és gyakran halálos fertőzés vált úgymond apró kellemetlenséggé. Azonban a siker úgy tűnik, csak átmeneti volt. Egyre több antibiotikum-rezisztens kórokozó törzs jelenik meg, és terjedésüknek köszönhetően folyamatosan növekszik részarányuk a fertőzésekben. Ezáltal a bakteriális fertőzések egyre nagyobb problémát okoznak, mivel gyarapodik a sikertelen kezelések következtében bekövetkező halálozások száma.**

**A**z antibiotikum-rezisztenciáért felelős gének megjelenése a baktériumokban azért is nagy probléma, mert ebben a csoportban a horizontális géntranszfer segítségével nagyon könnyen és gyorsan elterjedhetnek. A legtöbb ilyen gén olyan mobilis genetikai elemeken található, melyek könnyen átjuthatnak egy másik baktériumsejtbe, még akkor is, ha a két baktérium nem egy fajba tartozik. Hogy az antibiotikumokkal a későbbiekben is fel tudjuk venni a harcot a kórokozók ellen, fontos megvizsgálni, hogy honnan származnak az antibiotikum-rezisztenciáért felelős gének.

Míg az emberi gyógyításban régóta küzdenek az antibiotikumok mértékletes használatáért – hogy akadályozzák a rezisztencia terjedését –, addig a mezőgazdaságban és állattenyésztésben előszeretettel alkalmazzák őket. A fertőzések kezelése mellett nagy mennyiségben adják a növekedés elősegítésére vagy megelőző jelleggel akkor, amikor semmilyen fertőzés nincs még jelen. Előfordul, hogy ilyen célra akár ugyanazon antibiotikumokat használják, melyeket a humán patogének ellen is alkalmaznak. Ezek az anti-

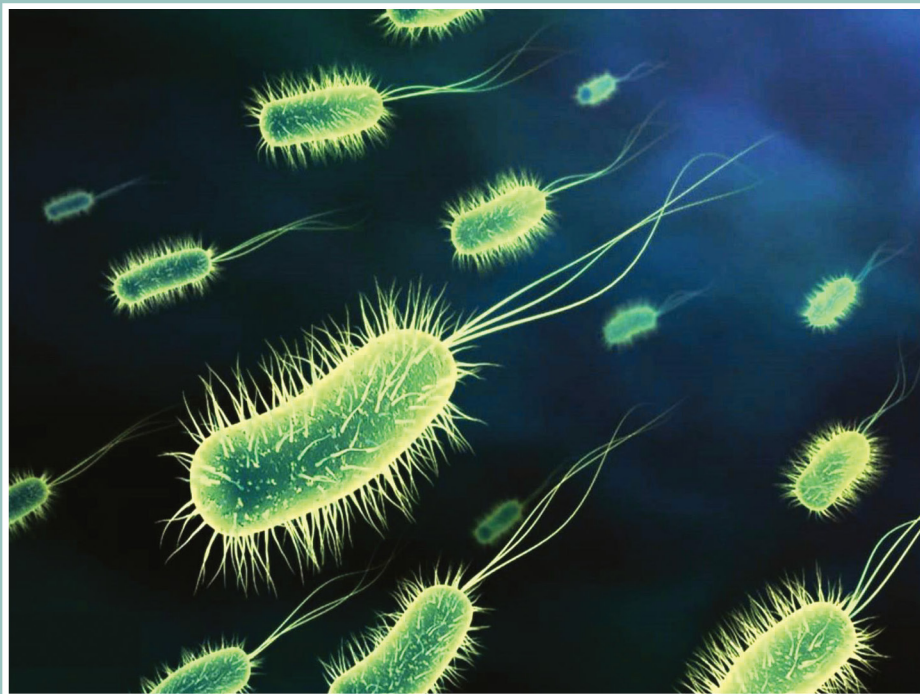


biotikumok, kijutva a környezetbe, szelektív nyomást fejtenek ki az ott található mikroorganizmusokra, megnövelve ezzel a rezisztenciagének megjelenésének esélyét és elősegítve a terjedésüket. Ezek a rezisztenciagének a későbbiekben akár humán patogén baktériumokba is eljuthatnak.

Természetesen nem az általunk kijuttatott antibiotikumok jelentik az egyetlen ilyen szelektív nyomást. Az antibiotikumok túlnyomó többségét

a természetben előforduló gombák és baktériumok egy része képes termelni, hiszen nagy részüket eredetileg is innen izolálták. A legtöbb antibiotikum-termelő törzs hordozza a termelt anyag ellen rezisztenciát biztosító gént is. Viszont a környezetben termelődő antibiotikumok által jelentett szelektív nyomást nehéz felmérni, mivel koncentrációjukat nem tudjuk meghatározni.

Az antibiotikumok bevezetése előtti időszakban bizonyosan kisebb



természetes baktériumközösségekben, és már az antibiotikumok bevezetése előtt is léteztek, akár plazmidon kódolva is. Például a szerrin  $\beta$ -laktamázok kialakulását filogenetikai vizsgálatok alapján 2 milliárd évvel ezelőttre teszik, és évmilliók óta plazmidon kódolódhatnak. Másik lehetőség a rezisztencia kialakítására a célfehérjét kódoló szekvenciában bekövetkező mutáció, amely teljesen vagy részben gátolja az antibiotikumok kötődését. Ezek a mutációk gyakoriak, és az olyan organizmusok, amelyekben megtalálhatók, azok érzéketlenek a specifikus kis molekulájú szignálokra. Ráadásul a mutációk gyakran járnak együtt jelentős metabolikus változásokkal, amelyek érinthetik a baktérium azon képességét, hogy milyen szén-, nitrogén- vagy foszforforrásokat képes felhasználni a növekedéséhez. Laboratóriumokban az ilyen mutációt hordozó baktériumokat antibiotikum jelenlétében szelektálják, azonban a környezetben a szelekció irányulhat a mutációval járó megváltozott metabolikus aktivitásra.

szelekciós nyomás hatott az antibiotikum-rezisztencia terjedésére. Ebben az időszakban is léteztek azonban már olyan organizmusok, melyek maguk nem termeltek antibiotikumot, ám bennük megtalálható volt a rezisztencia kialakulásáért felelős gén. Ezt a még az antibiotikumok használatának elterjedése előtt liofilizált minták vizsgálatából tudhatjuk. Ebből következik, hogy ezek a gének már az antibiotikumok ipari termelése előtt jelen voltak a környezetben, majd az antibiotikumok nagymértékű alkalmazása vezetett széleskörű elterjedésükhöz.

Az, hogy az antibiotikumok terápiás felhasználására mint háborúra gondolunk, mutatja, hogy azt feltételezzük: ezek a kis molekulák a természetben csakis káros hatással lehetnek a mikroorganizmusokra. Erre találhatunk néhány példát, ahol az antibiotikum-rezisztencia kialakulása esetén a patogén mikroorganizmus újra képes betegséget okozni az antibiotikumot termelő organizmusban. Ebben az esetben valóban antibiózisról beszélhetünk. Az ilyen példák azonban ritkák. Ha megvizs-

gáljuk az antibiotikumok szerepét szubletális koncentrációban, akkor látható, hogy teljesen más hatással is rendelkezhetnek, többféle jelátviteli útnak lehetnek a részei, és segítségükkel az összetett mikrobiális közösségek a metabolizmusukat tudják szabályozni. Illetve, ha fordítva szemléljük a dolgokat, akkor azt tapasztaljuk, hogy bizonyos kis mole-



kulák, melyeknek a jelátvitelben van szerepük, nagy koncentrációban már gátló hatást fejtenek ki bizonyos baktériumokra.

A rezisztenciáért felelős gének természetes szerepük az adott antibiotikum elleni védekezés vagy akár annak a bioszintézisének szabályozása. Ezt alátámasztja, hogy az antibiotikumrezisztencia-gének gyakoriak a

keveset tudunk a környezetben található mikrobák rezisztenciakészletéről, keveset tudunk az antibiotikumrezisztencia-génekről a természetben, azonban szükségünk van rá, hogy megvizsgáljuk: milyen hatással vannak ezek a természetben előforduló antibiotikumrezisztencia-gének a klinikumra. Mindezek ellenére egyértelmű, hogy bizonyos organizmusok bizonyos környezetekben olyan rezisztenciagéneket hordoznak, melyek az antibiotikumok emberi alkalmazásától függetlenek. Ez alapján hipotéziseket állíthatunk fel, hogy mi lehet a szerepe ezeknek az antibiotikumrezisztencia-géneknek eredetileg. Ha figyelembe vesszük, hogy az antibiotikum-terápia sok esetben az egyetlen lehetőségünk, hogy felvegyük a harcot a bakteriális fertőzésekkel, akkor látszik, hogy a rezisztencia természetes lelőhelyeiről sokkal részletesebb vizsgálatokra van szükség.

DOFFKAY ZSOLT