

Antibiotikumok I.

Az antibakteriális kemoterápia alapelvei

Antibiotikumok hatásmechanizmusai

Dr. Szabó Dóra

Orvosi Mikrobiológiai Intézet

Történeti áttekintés

Paul Ehrlich

“Magic Bullet”

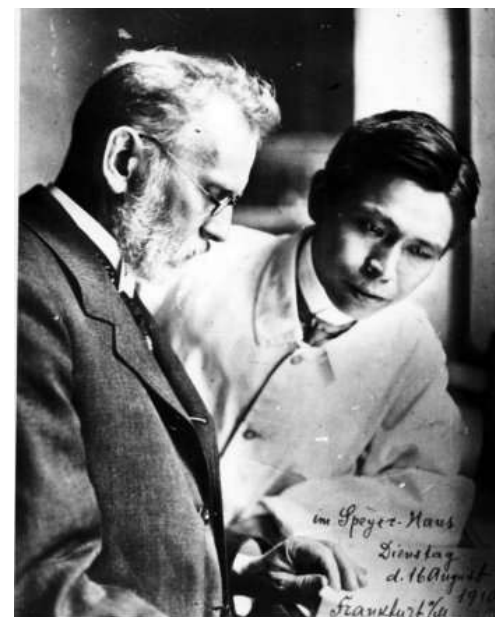
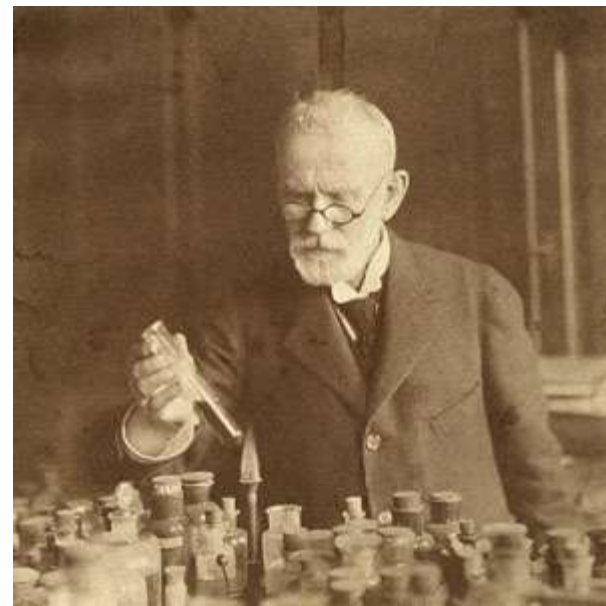
- vegyületek szelektív toxicitással
- Sahachiro Hata-val kifejleszti az arzén tartalmú anilin festéket: Salvarsan 606 – szifilisz ellen
- Szelektív festékek

Hatóanyag: Arsphenamine

Kereskedelmi név:

“606” Salvarsan (1910)

NOBEL díj : 1908



Történeti áttekintés



Gerhard Domagk

- megfigyelte, hogy a szerek az élő szervezetben módosulnak

Kereskedelmi név: Prontosil

(csak *in vivo* aktív)

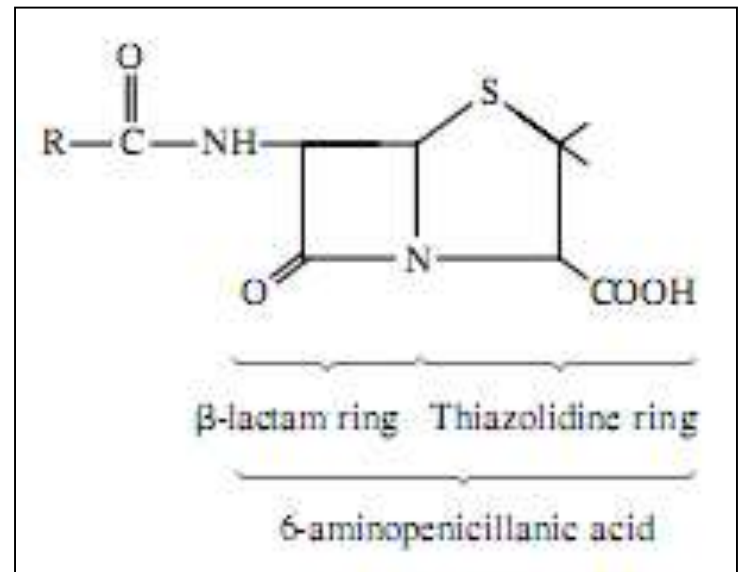
Hatóanyag: Sulfanilamide (1935)

NOBEL díj: 1939

Történeti áttekintés

Alexander Fleming

- Mikróbák antibiotikumot termelnek
- Eredet: penészgomba tartalmú lemezagar
- Hatóanyag: Penicillin (1928)
- **NOBEL díj: 1945**



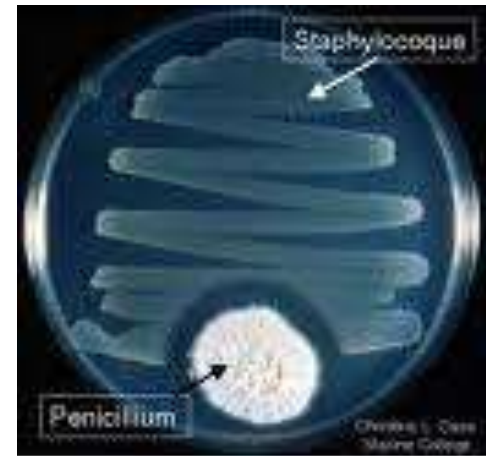
Penicillin

- 1945 Nobel díj:

Fleming

Florey

Chain



Történeti áttekintés



Selman Abraham Waksman

- talajlakó *Streptomyces* sugárgombák antibiotikumokat termelnek
- Streptomycin: első hatékony szer a TBC ellen

Eredet: Penicillin fejlesztés során

Szer: Streptomycin (1943)

NOBEL díj: 1952

Antimikrobiális hatás

- **Szervezeten kívül**
 - Sterilizálás
 - Fertőtlenítés
- **Szervezeten belül**
 - Kemoterapeutikumok
 - Antibiotikumok

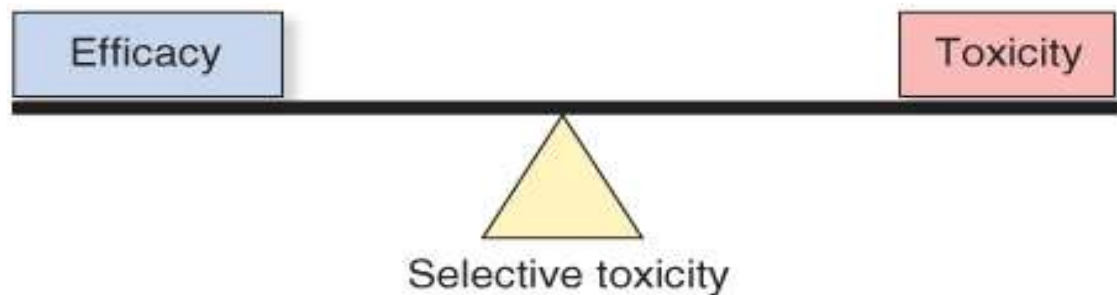
Antimikrobiális szerek:

Kemoterapeutikumok -
mesterségesen előállított szerek

Antibiotikumok – baktériumok vagy
gombák által termelt vegyületek

Szelektív toxicitás

- Jobban toxikus a kórokozókra mint a gazdaszervezetre
- **Kemoterápiás index** = $\text{Dosis tolerata maxima} / \text{Dosis curativa minima}$ = legnagyobb dózis amit a szervezet elvisel károsodás nélkül / legkisebb hatékony dózis



$$\text{Chemotherapeutic index} = \frac{\text{Toxic dose}}{\text{Therapeutic dose}}$$

Kemoterápiás index= :

$$K_i = \frac{\text{dosis tolerata maxima}}{\text{dosis curativa minima}}$$

Minél magasabb az index annál kevésbé toxikus a szer (DTM/DCM)

Az antibiotikumok lehetnek

- Széles spektrumúak
 - Többféle baktériumot pusztít el. pl: Penicillin
- Szűk spektrumú
 - Bizonyos baktériumcsoportokat pusztít el. pl: Isoniazid



- **Bakteriosztatikus hatás:** a baktériumok szaporodását gátolja
- **Baktericid:** elpusztítja a baktériumokat

EXAMPLES:
Chloramphenicol
Erythromycin
Clindamycin
Sulfonamides
Trimethoprim
Tetracyclines

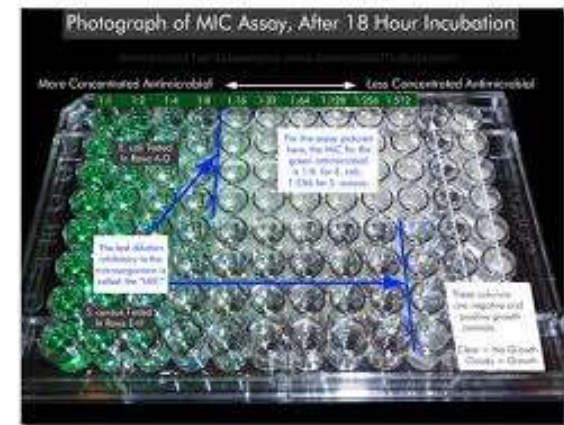
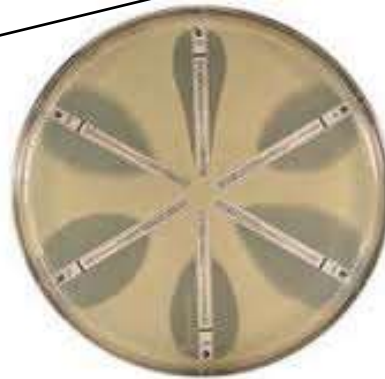


EXAMPLES:
Aminoglycosides
Beta-lactams
Vancomycin
Quinolones
Rifampin
Metronidazole



- **MIC (minimal inhibitory concentration)**
 ⇒ minimális gátló koncentráció – az a legkisebb antibiotikum koncentráció mg/L-ben kifejezve, ami a baktériumok szaporodását gátolja

- Csőhígítás
- **Mikrodilúció**
- Agardilúció
- **E-teszt**



- **MBC (minimal bactericidal concentration)**
 ⇒ az a legkisebb antibiotikum koncentráció mg/L-ben kifejezve, ami a baktériumokat elpusztítja

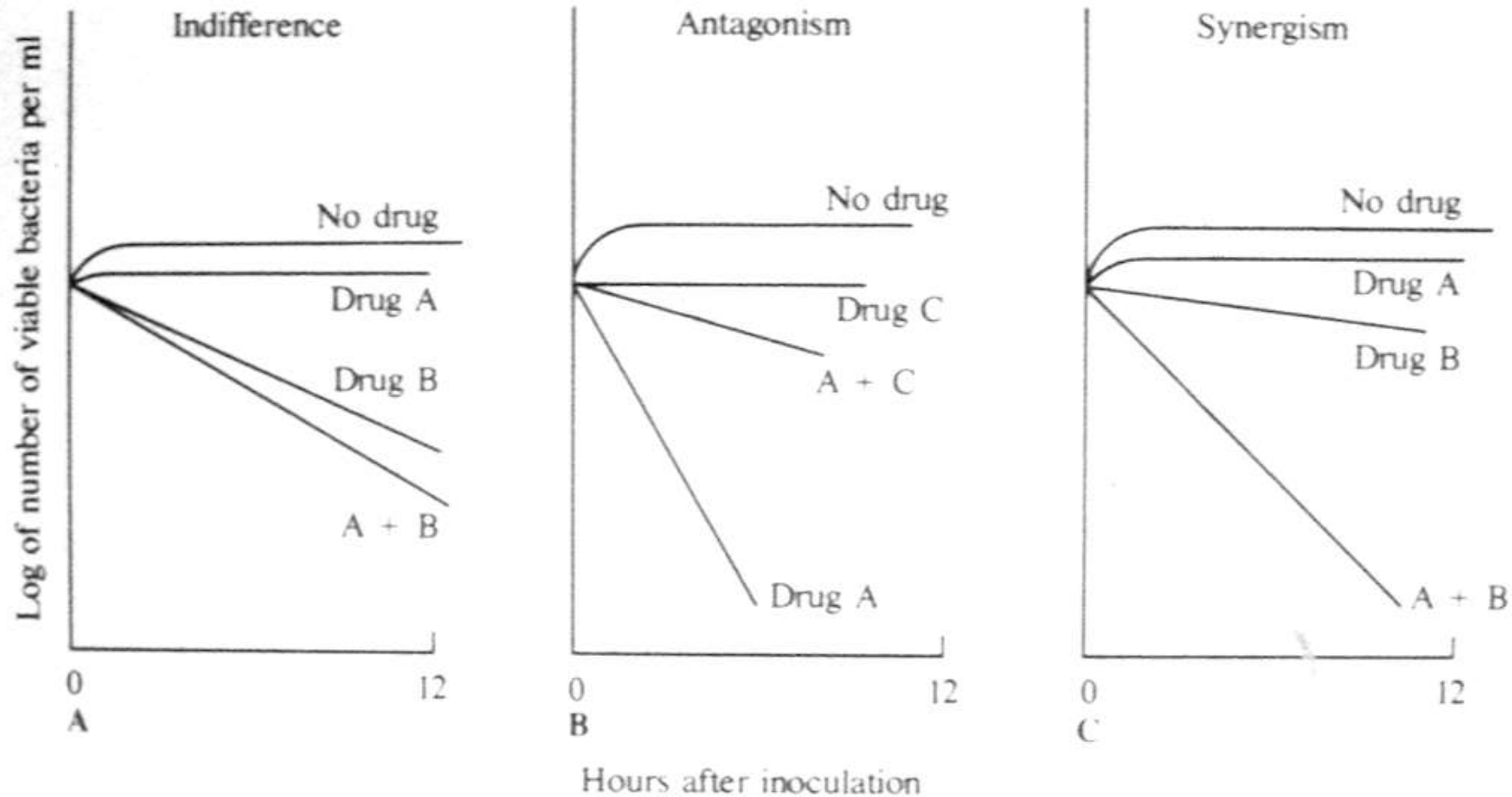
A tökélete antibiotikum*

1. Szelektív toxicitás: csak a patogénekre van hatása de a gazdaszervezetre nincs
 - **LD₅₀** (magas) vs. **MIC** és/vagy **MBC** (alacsony)
2. Baktericid vs. bakteriosztatikus
3. Kedvező farmakokinetika: a célszervben hatásos koncentrációt ér el
4. Hatásspektrum: széles vs. szűk
5. Nincs mellékhatása
 - **Kemoterápiás index:** kedvező arány
6. Baktériumokban nem fejlődik ki rezisztencia ellene

• **Tökéletes szer nem létezik.**

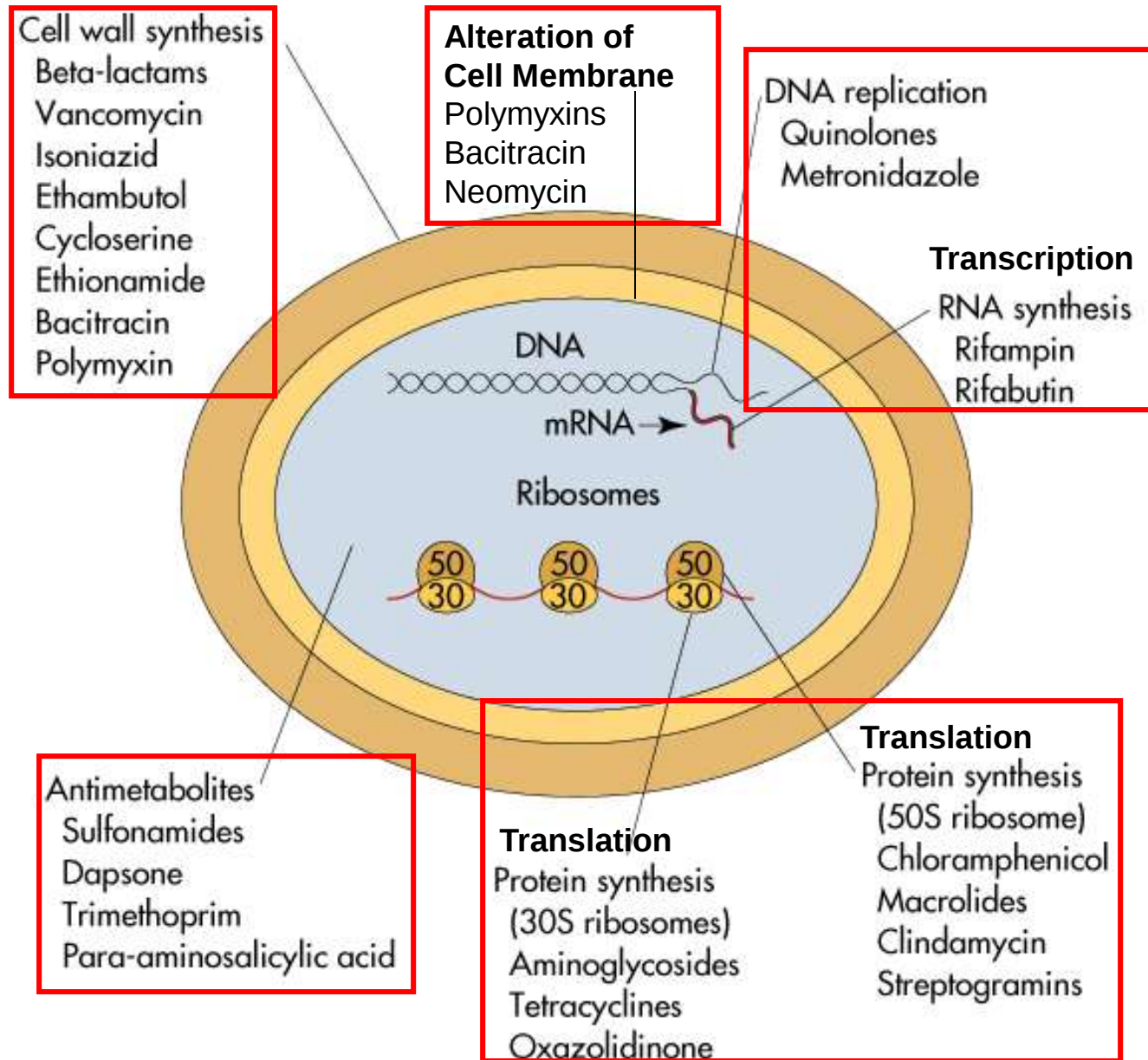
Kemoterápia mellékhatásai

- Allergiás reakció
- Toxikus hatás
- Dysbacteriosis
 - Hasmenés
 - Clostridium difficile fertőzés
- Immunrendszer gátlása
- Embrió károsítása
- Rezisztencia kialakulása



Antibiotikumok egymásra hatásai kombinációban

Antibiotikumok hatásmechanizmusai



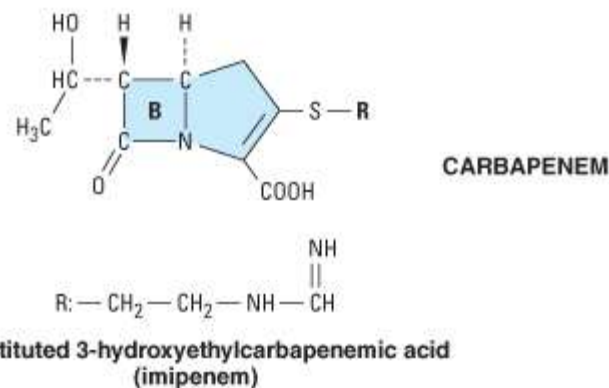
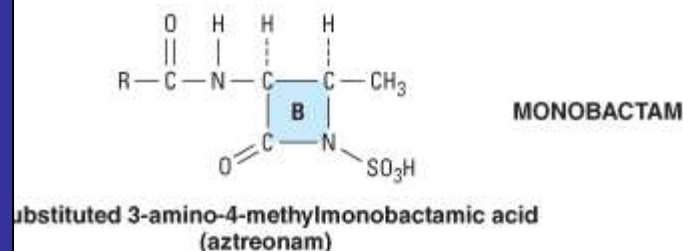
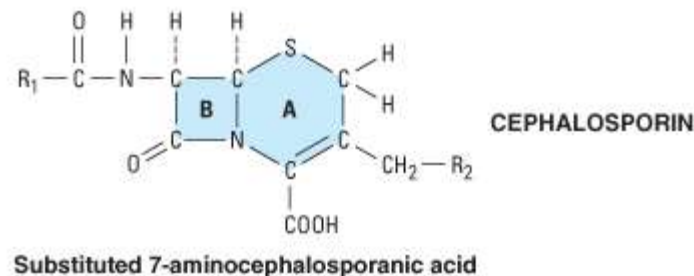
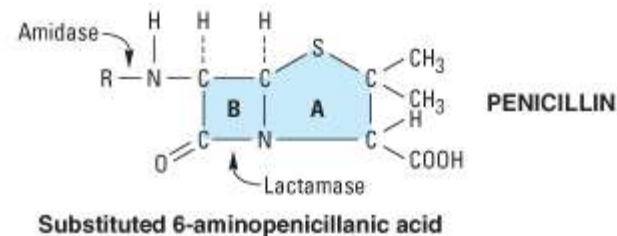
Béta-laktám antibiotikumok

BÉTA-LAKTÁM ANTIBIOTIKUM (sejtfal-szintézis gátlók)

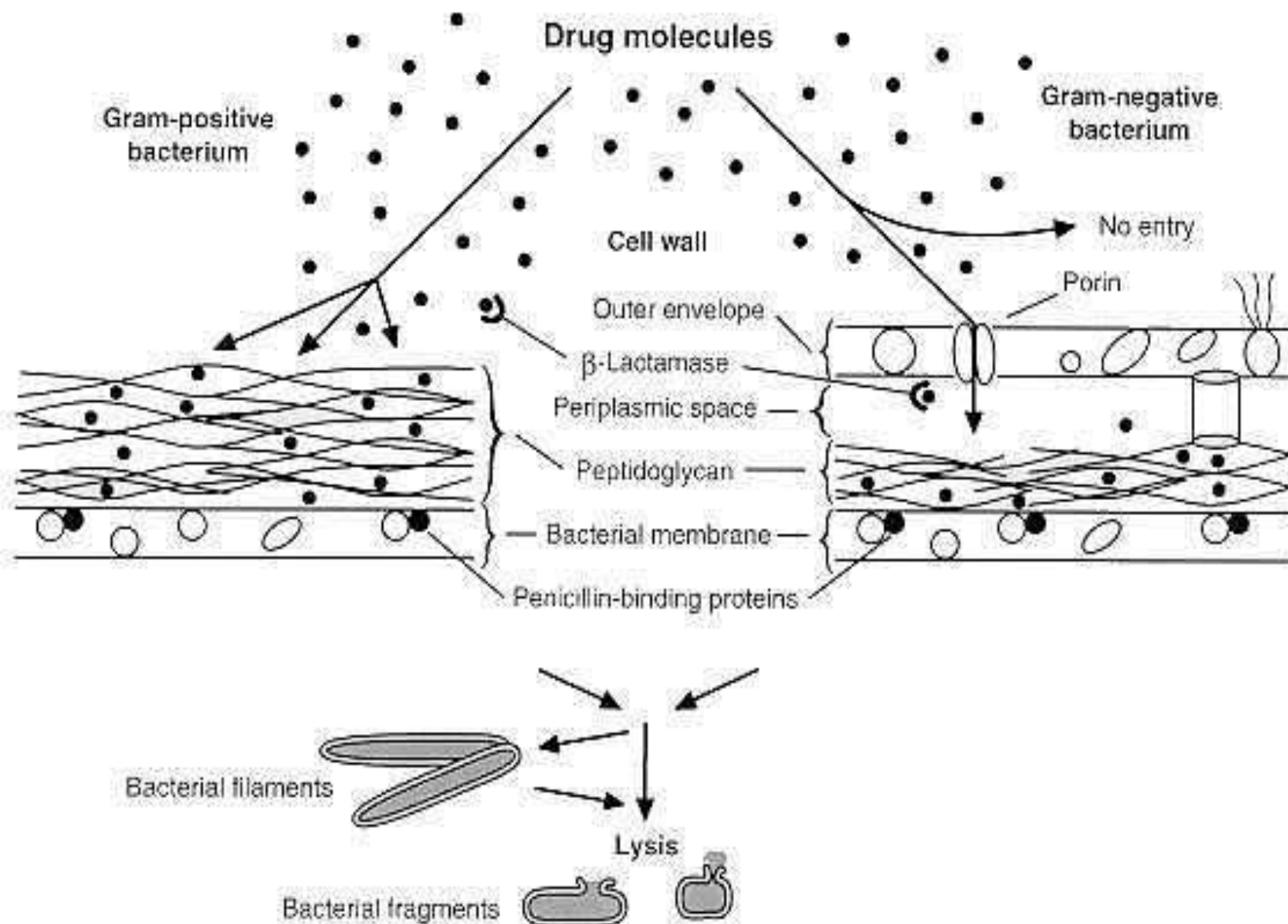
Béta-laktám gyűrű a molekulában

Főbb csoportok:

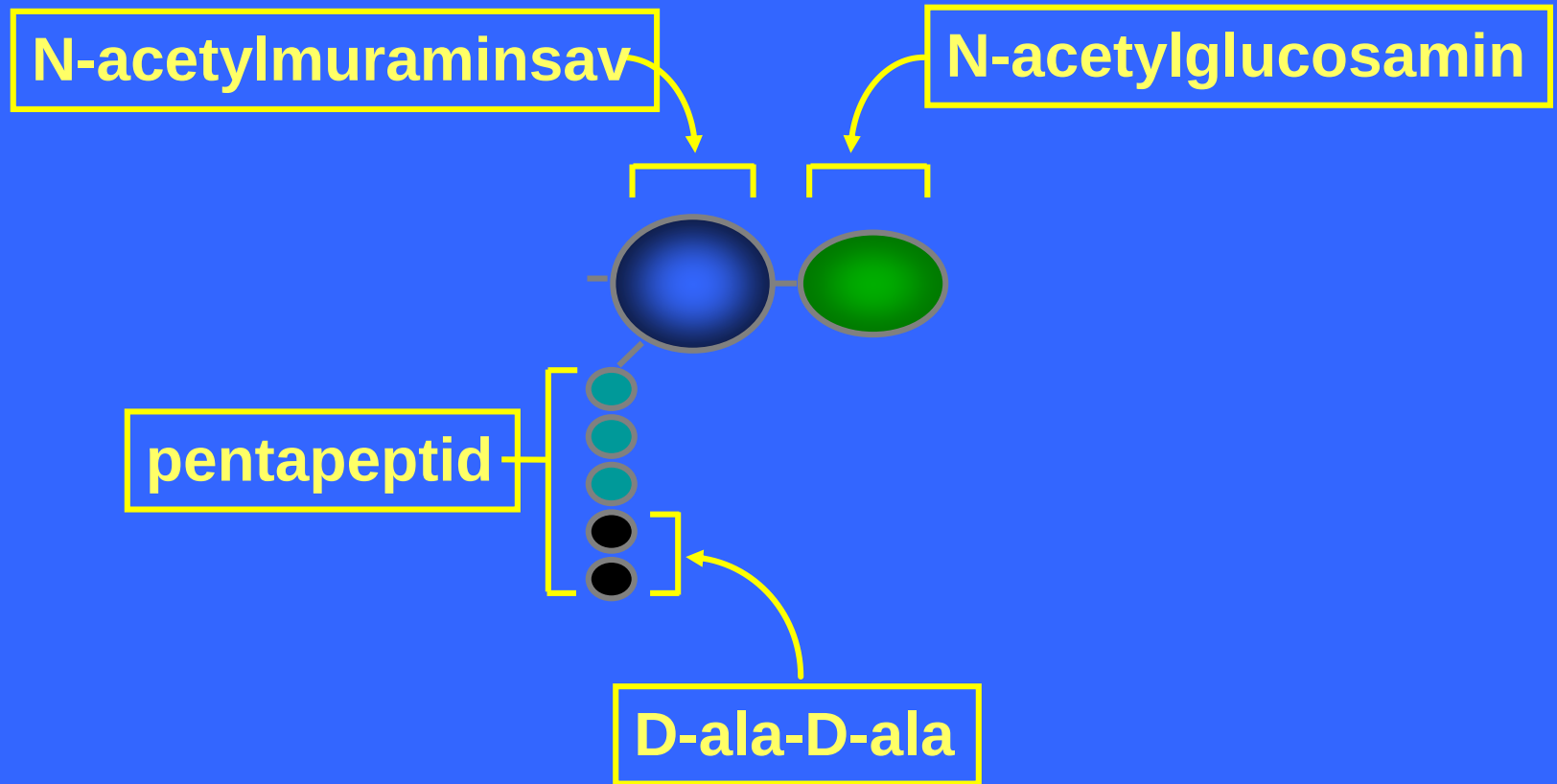
- (a) **penicillinek:** rendszerint “cillin” végződés
- (b) **cephalosporinok:** a nevükben “cef” vagy “ceph” megtalálható
- (c) **carbapenemek** (pl. meropenem, imipenem)
- (d) **monobactamok** (pl. aztreonam)
- (e) **béta-laktamáz gátlók** (pl. klavulánsav, szulbaktám).



Béta-laktámok hatása a baktériumokra



Sejtfal alkotóelemei



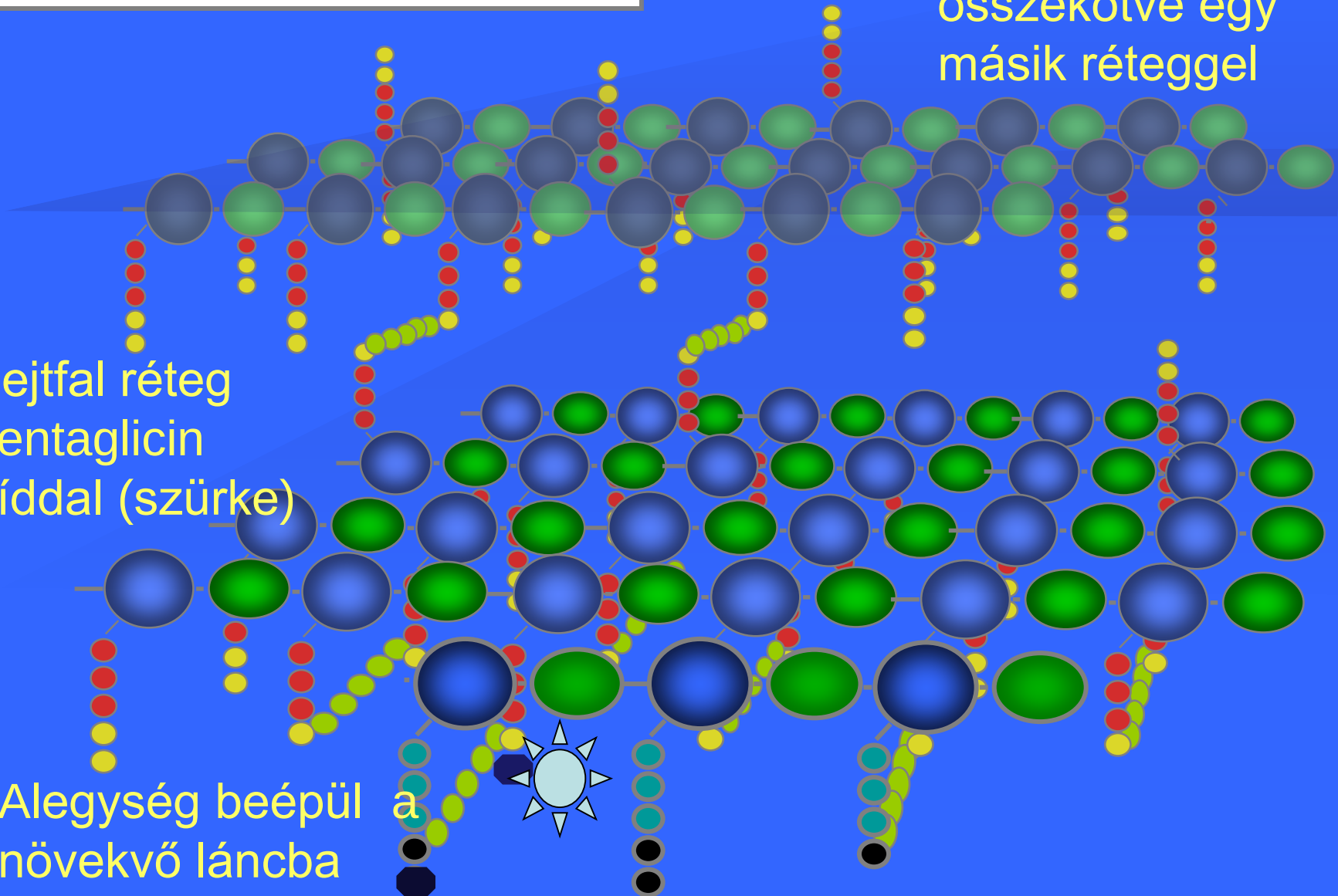
Sejtfal összeépülése

Sejtfal réteg
összekötve egy
másik réteggel

Sejtfal réteg
pentaglicin
híddal (szürke)

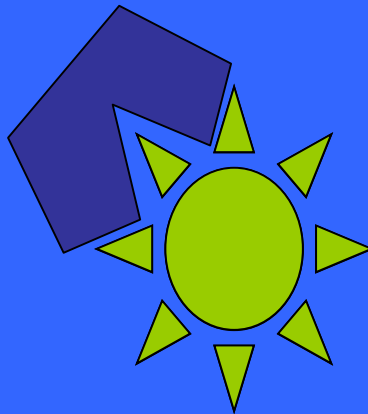
Alegység beépül a
növekvő láncba

Transzpeptidáz (PBP) beépíti az 5-glycine molekulát

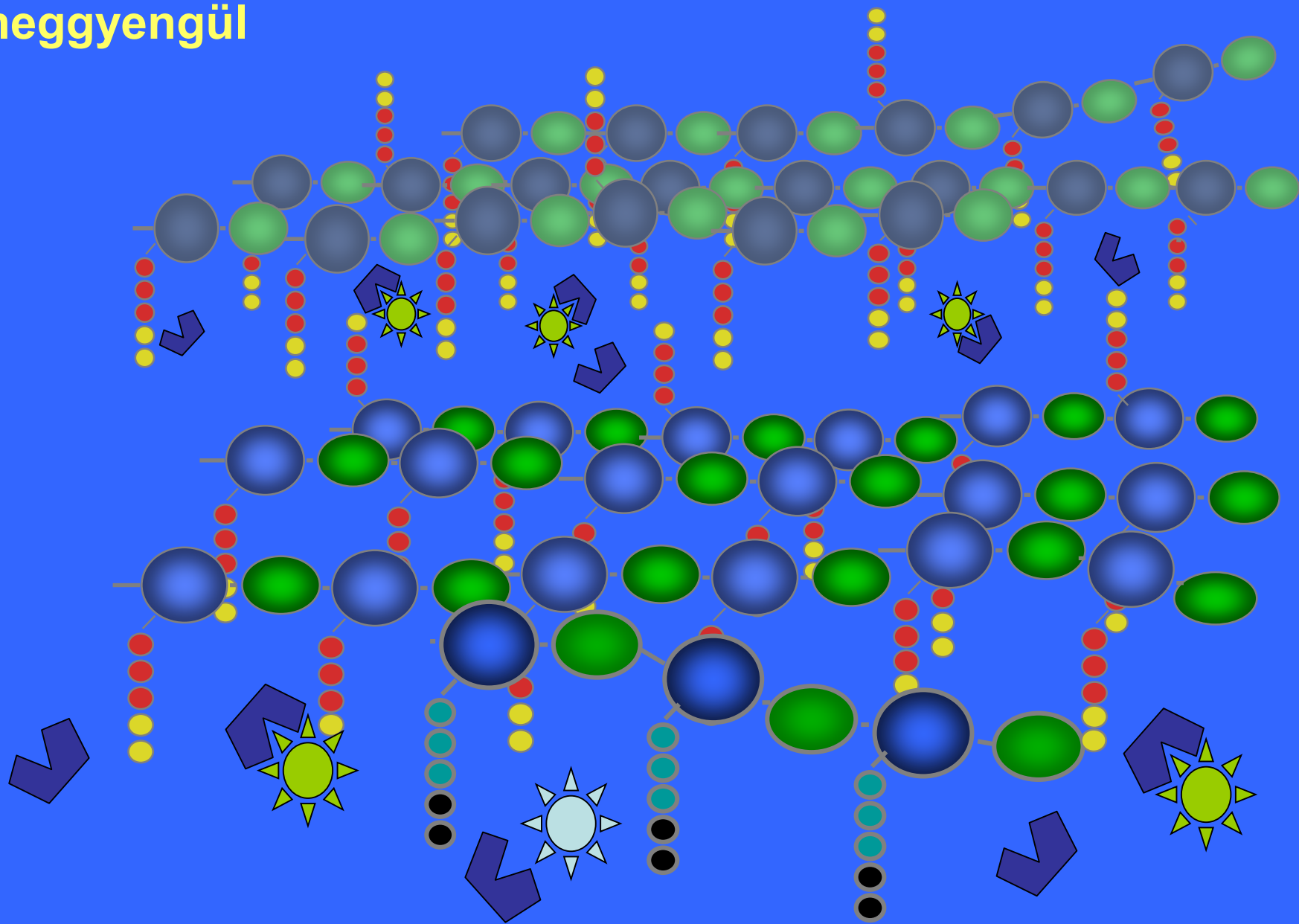


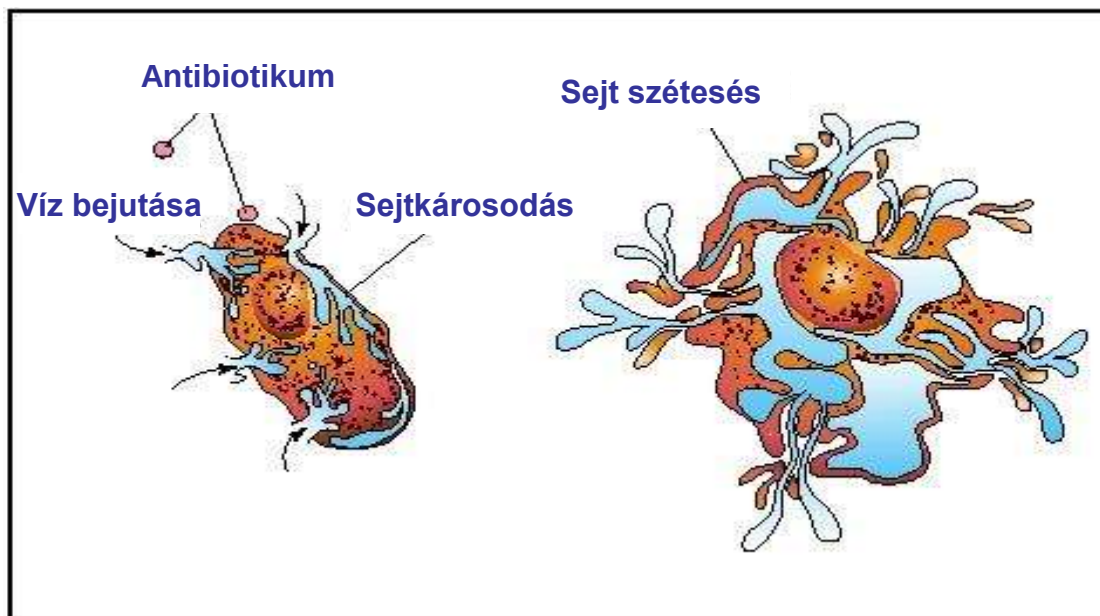
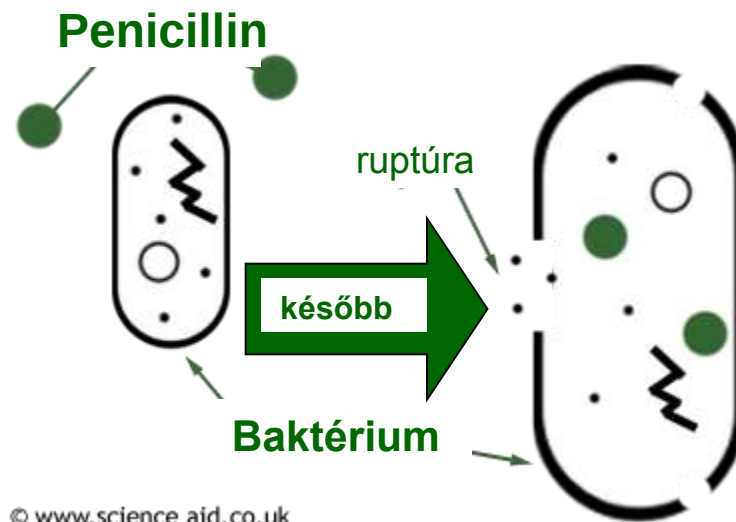
Transpeptidáz, vagy Penicillin kötő fehérje
(PBP) (fehér színű)

Béta-laktám antibiotikummal (kék színű)
az enzim inaktívvá válik (zöld színű)



5-glycin keresztkötés nem tud kialakulni a béta-laktám antibiotikum jelenlétében, a sejtfal meggyengül





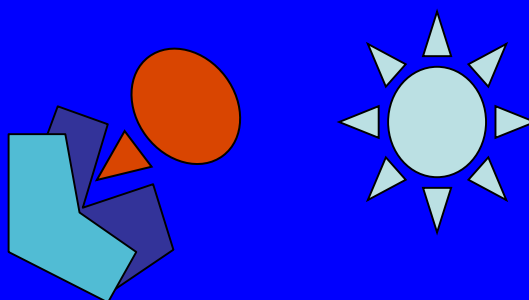
Béta-laktámokkal szembeni rezisztencia hatásmechanizmusai

- **Molekulát módosító enzimek (béta-laktamáz)**
 - Gram-pozitív (pl. *S. aureus*) az enzimet a környezetébe kijuttatja
 - Gram-negatív (pl. *E. coli*) baktériumok esetében az enzim a periplazmatikus térben marad
- **Sejtfal szintézisben résztvevő enzimek túltermelése**
 - pl. vancomycin-mérsékelten érzékeny *S. aureus* (VISA)
- **Penicillin kötő fehérje módosítása**
 - pl. MRSA, *S. pneumoniae*, gonococcus
- **A sejtfalban lévő célmolekula megváltoztatása**
 - Porin mutáció a Gram-negatívak külső membránjában (pl. *Ps. aeruginosa*)

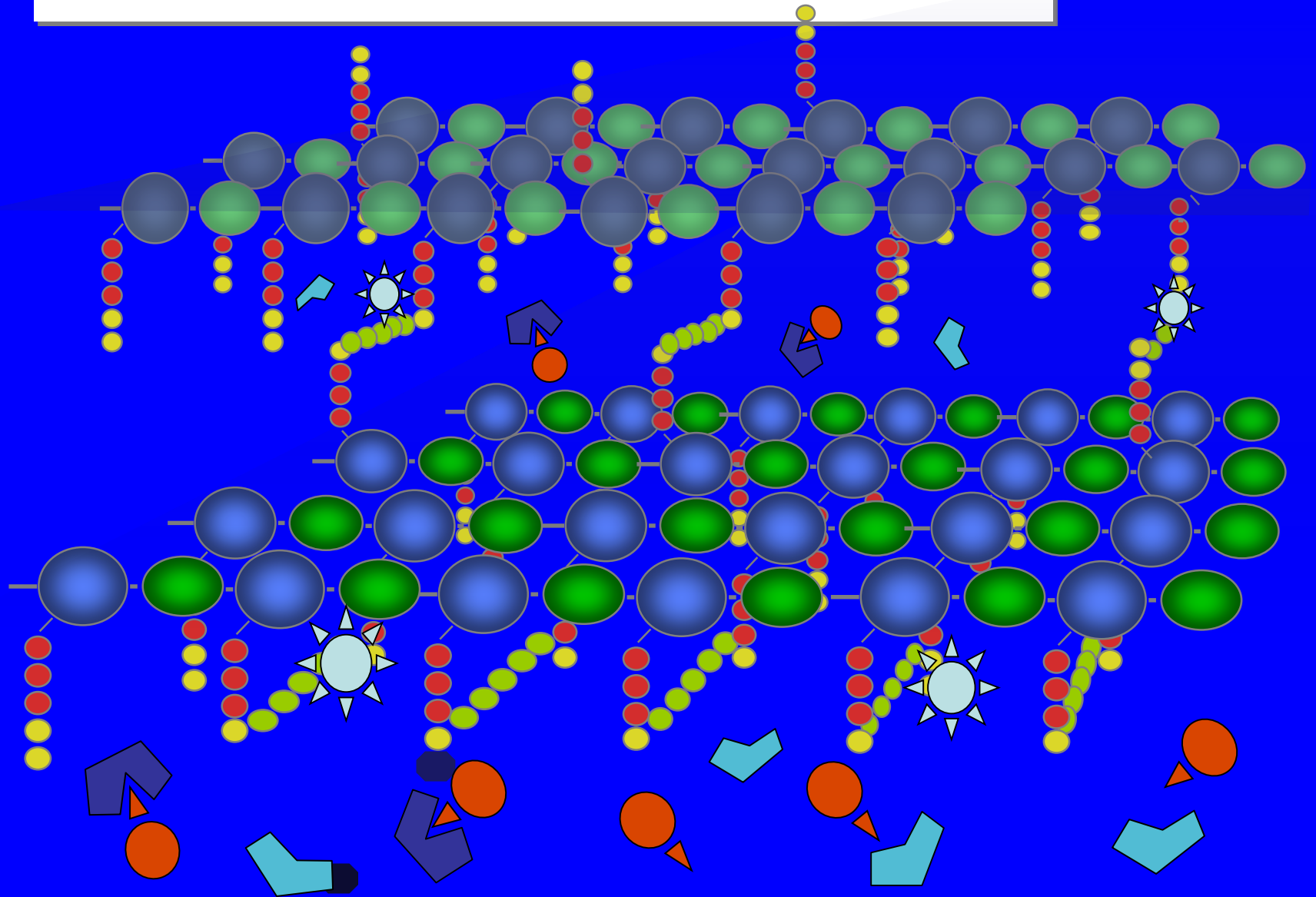
Béta-laktamáz

Béta-laktamáz (sötét narancs)
az antibiotikumhoz kapcsolódik
(világoskék)
hasítja a béta-laktám gyűrűt

Az antibiotikum nem tudja a PBP
enzimet gátolni (fehér színű)



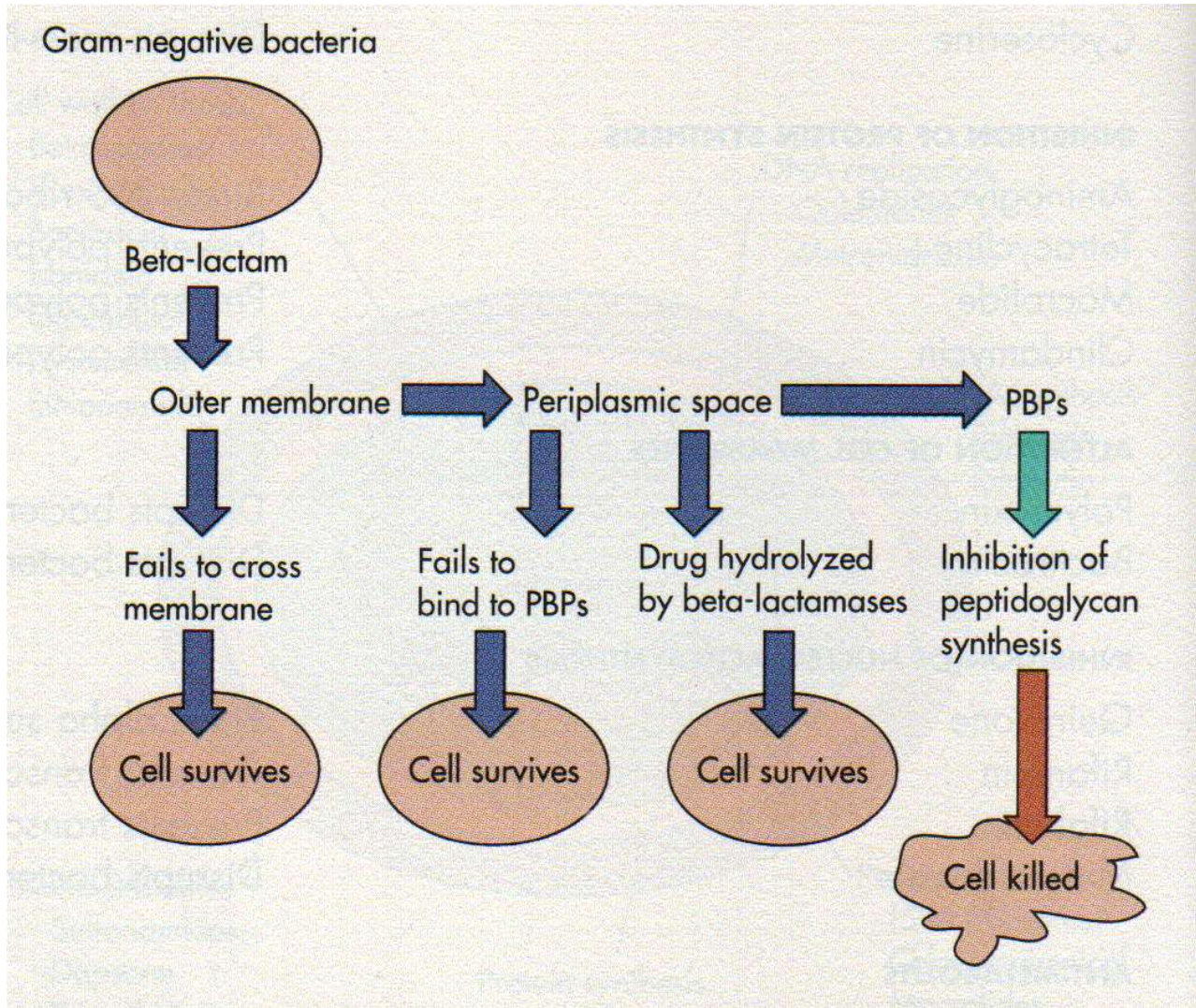
Béta-laktamáz aktivitás



Béta-laktamáz gátlók

- **A béta-laktám gyűrűhöz irreverzibilisen kötődnek**
- **Klavulánsav**
 - Augmentin (amoxycillin/klavulánsav)
- **Szulbaktám**
 - Unasyn (ampicillin/sulbactam)
- **Tazobaktám**
 - Tazocin (piperacillin/tazobactam)

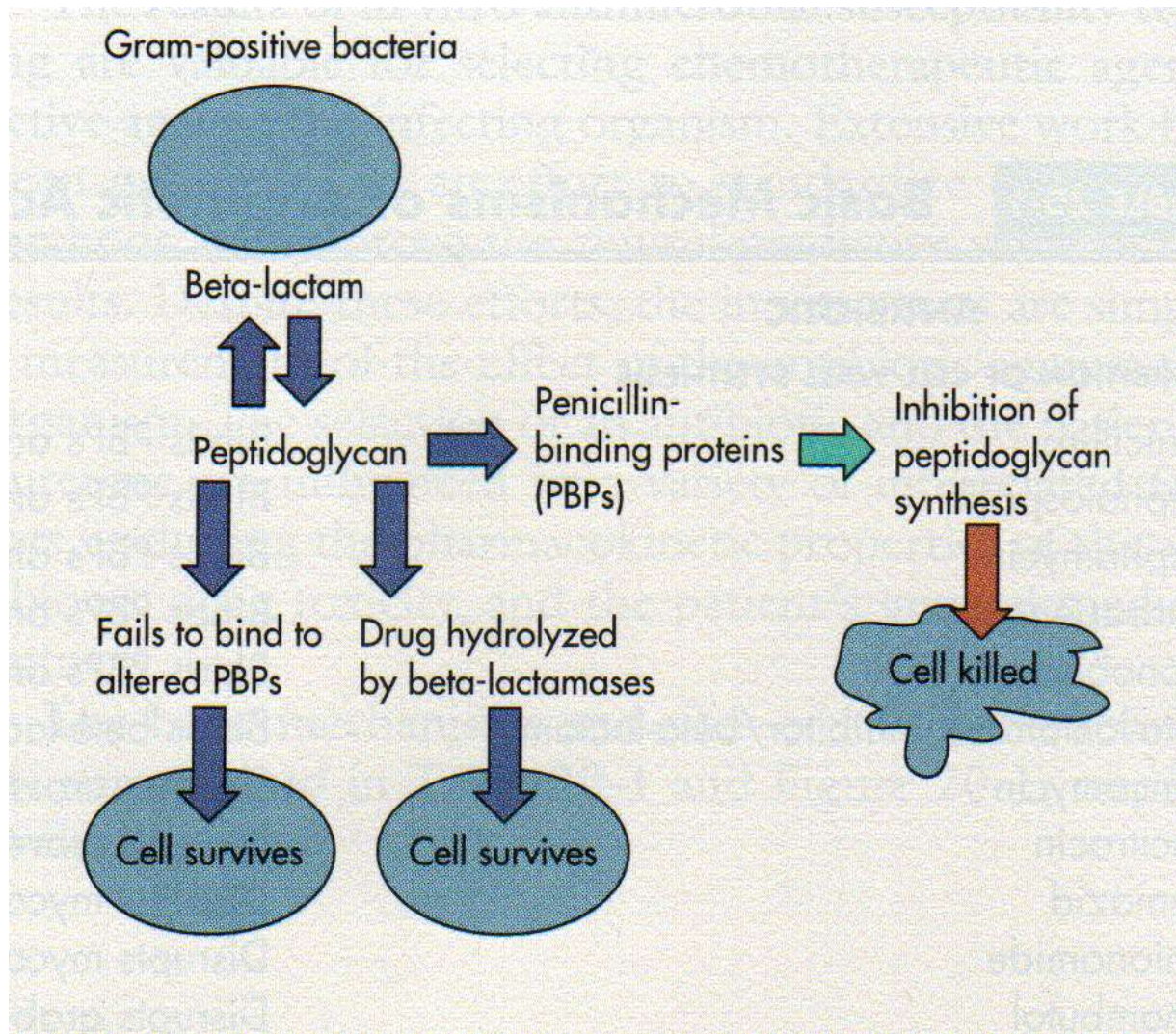
β -Laktámmal szembeni rezisztencia – Gram negatívok



Béta-laktamázok

- Kiterjedt spektrumú béta-laktamázok (ESBL)
 - Hidrolízis: penicillinek, cephalosporinok
 - Nincs hidrolízis: carbapenems, monobactams
 - Béta-laktamáz gátlók: klavulánsav, szulbaktám, tazobaktám gátolják!
 - Gram-negatívok termelik
- Metallo béta-laktamázok (MBL)
 - Hidrolízis: penicillinek, cephalosporinok
+ KARBAPENEMEK
 - Gram-negatív baktériumok termelik

Béta-laktám rezisztencia – Gram pozitívok



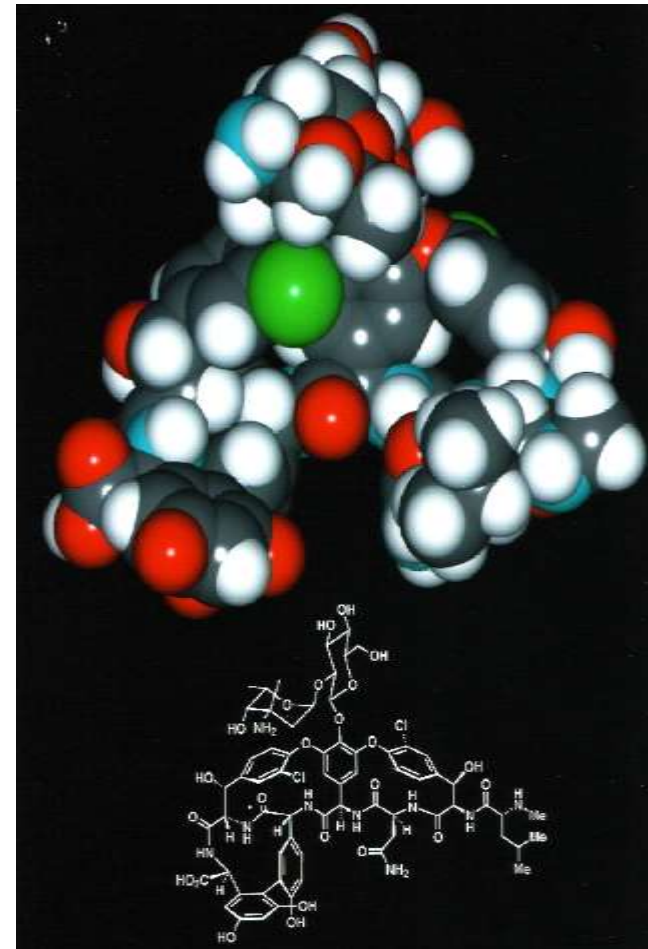
Methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* **MRSA**

- Penicillin kötő fehérje (PBPk) - módosult
- Rezisztencia minden **BÉTA-Laktam antibiotikummal szemben:**
 - Penicillinek
 - Cephalosporinok
 - Karbapenemek
 - rezisztensek Béta-laktamáz gátlókkal szemben

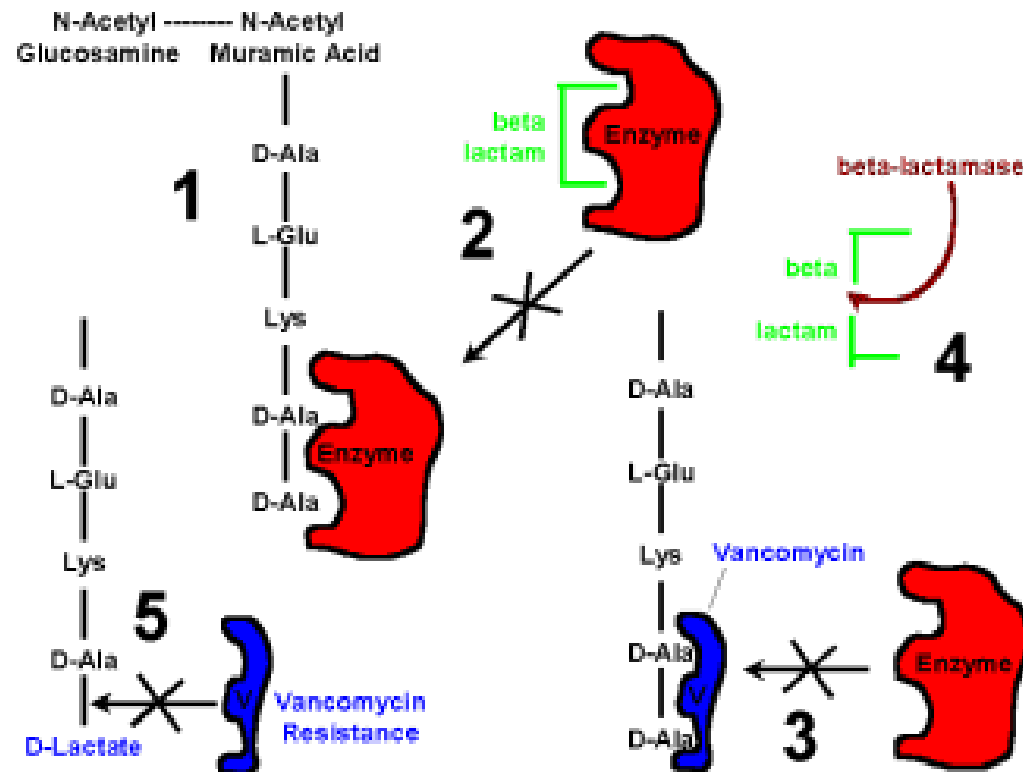
Glycopeptidek: Vancomycin, Teicoplanin

Komplex hatás - Glykopeptidek

- **Vancomycin, Teicoplanin**
 - gátolják a peptidoglikán szintézisben résztvevő enzimet - Peptidoglicansynthese
 - tönkreteszik a citoplazma membránt
 - gátolják az RNS szintézist
- nem tud a Gram-negatív sejtfalon áthatolni
- **Csak a Gram-pozitívokra hatásos**

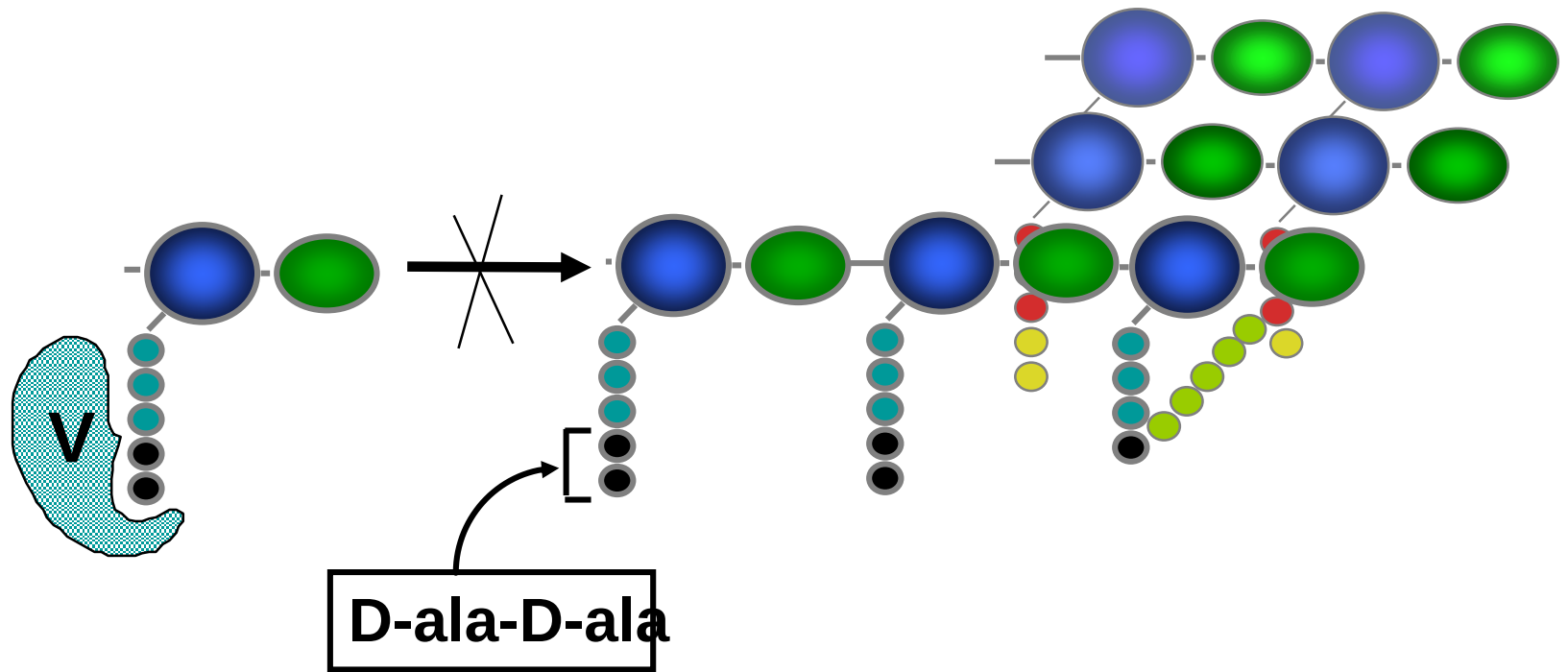


Inhibition of peptidoglycan cross-linking by Beta-Lactams and Vancomycin and mechanisms of resistance.



1. Transpeptidase enzyme binds to D-Ala-D-Ala for cross-linking.
2. Beta-lactam antibiotic binds to transpeptidase inhibiting cross-linking.
3. Vancomycin binds to D-Ala-D-Ala preventing binding of enzyme.
4. Beta-lactamase cleaves beta-lactam antibiotic.
5. Changing terminal D-Ala to D-Lactate prevents vancomycin binding.

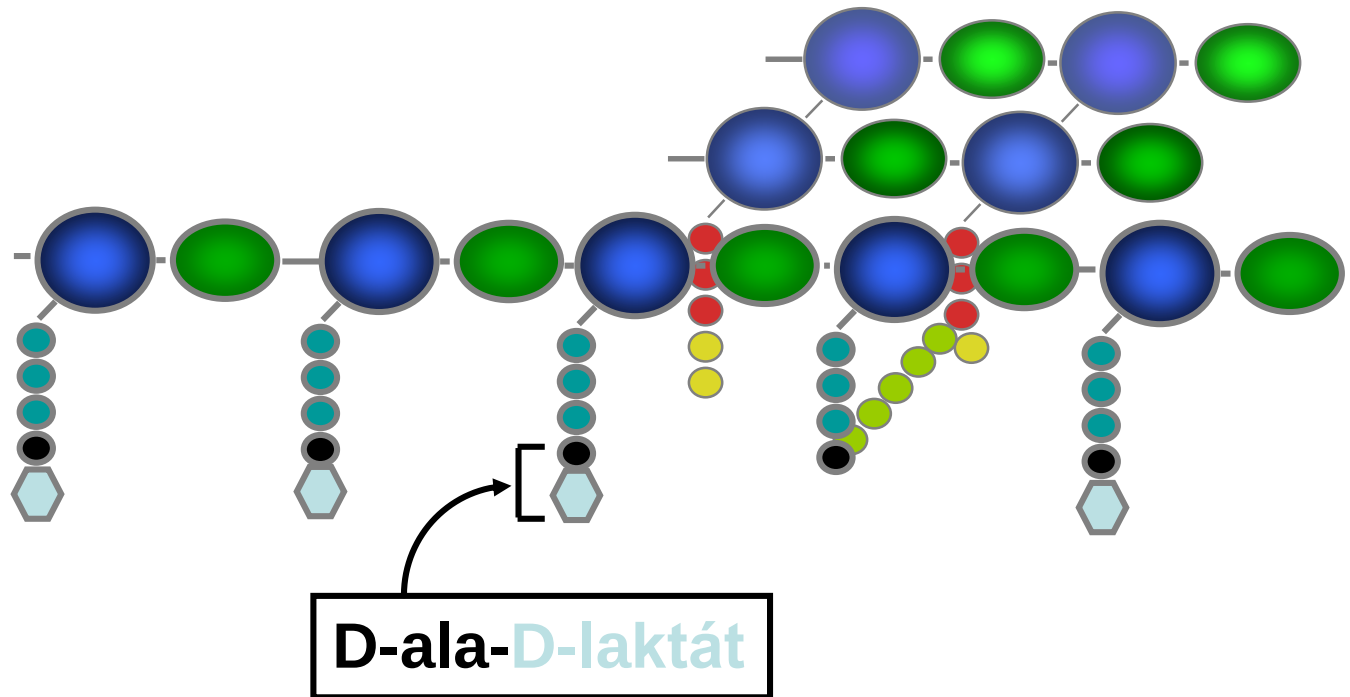
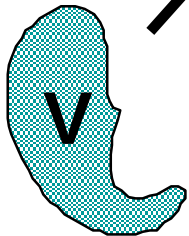
Vancomycin hatásmechanizmusa



Vancomycin rezisztencia hatásmechanizmusa

Vancomycin resistant Enterococcus (VRE)

Vancomycin
nem tud
kötődni a D-
ala-D-laktát
struktúrához



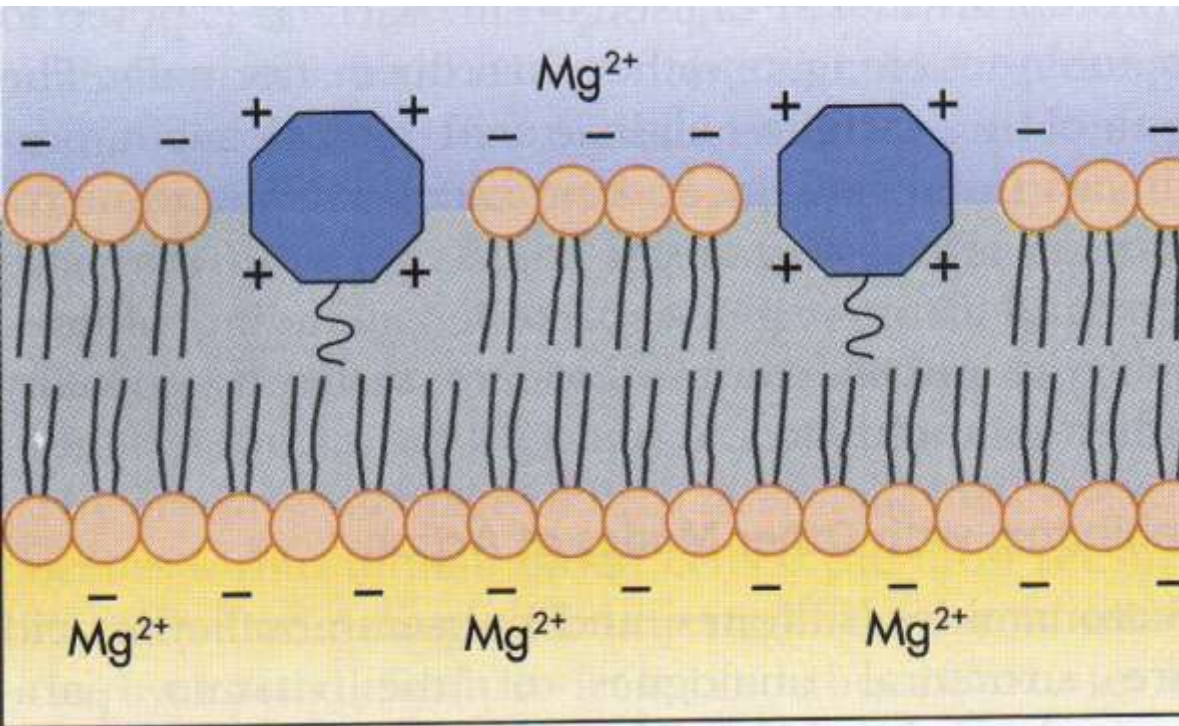
Sejtmembránt károsító antibiotikumok

- **Polypeptidek**
 - felületaktív anyagok
 - a foszfolipidekkel reakcióba lép – a sejtmembrán szerkezetét károsítják
- **Daptomycin**
 - Depolarizálja a sejtmembránt

Polipeptidek

- Dezintegrálják a külső membránt
- Szűk spektrumúak – csak a Gram-negatívokra hatnak (kivéve: Proteus, Neisseria)
- Baktericid antibiotikumok
- vesekárosítók
- béltraktusban lebomlik - per os nem alkalmazzák
- Szem- és fülcseppek, sebfertőzések
- pl. polymyxin B, colistin (im, iv..)

Sejtmembrán károsítók hatásmechanizmusa



- a külső membrán lipopolysaccharid-jához kötődnek
- permeabilitás megváltozik
- sejttartalom kiáramlik

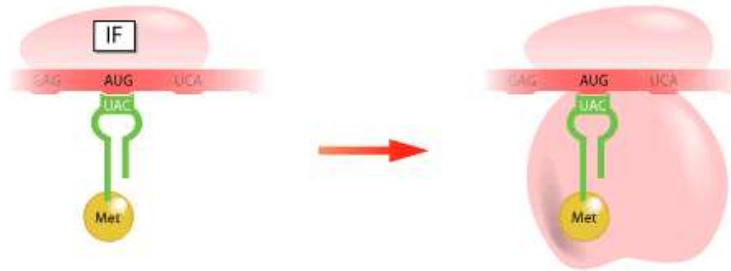
Colistin

- Spektrum: aerob Gram-negatív pálcák, *Acinetobacter*, *Ps. aeruginosa*, *Stenotrophomonas*
- Nem hatásos: *Burkholderia*, *Proteus*, *Serratia*, *Brucella*, Gram-negatív anaerobokra és Gram-pozitív coccusokra
- Mellékhatás: Neurotoxikus – szédülés, gyengeség, látászavar, ataxia

FEHÉRJESZINTÉZIST GÁTLÓ ANTIBIOTIKUMOK

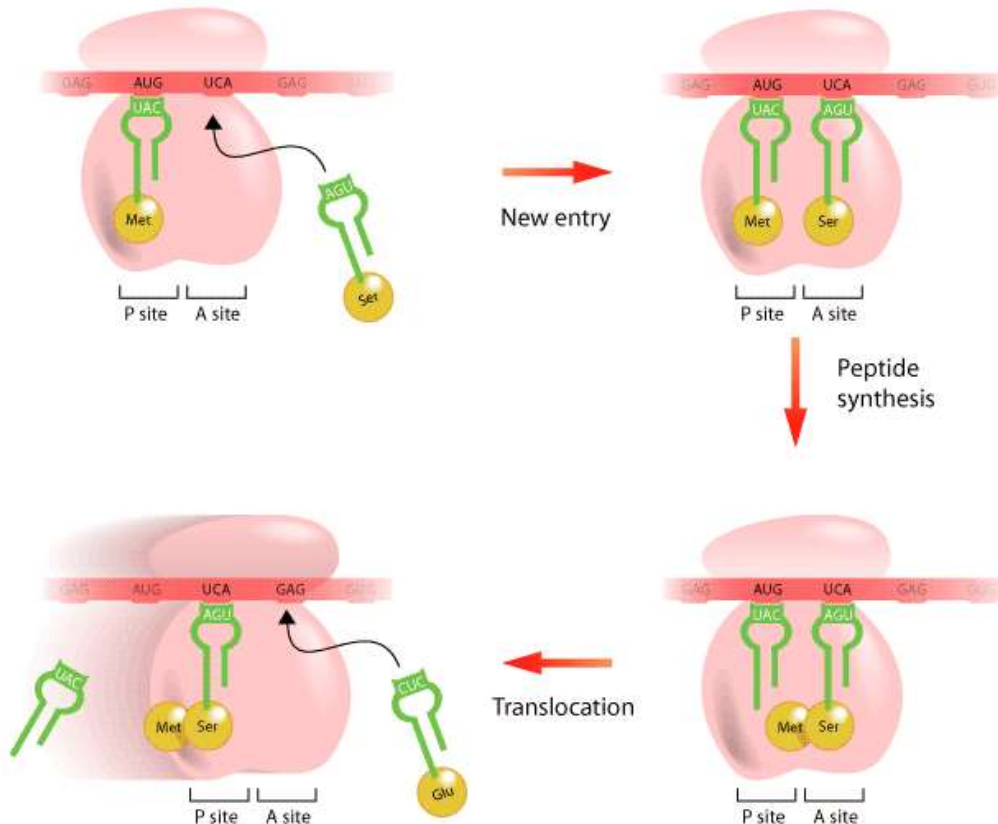
- **Macrolidok**
- **Clindamycin**
- **Linezolid**
- **Streptograminok**
- **Chloramphenicol**
- **Tetracyclinek**
- **Aminoglycosidok**

a) Initiation

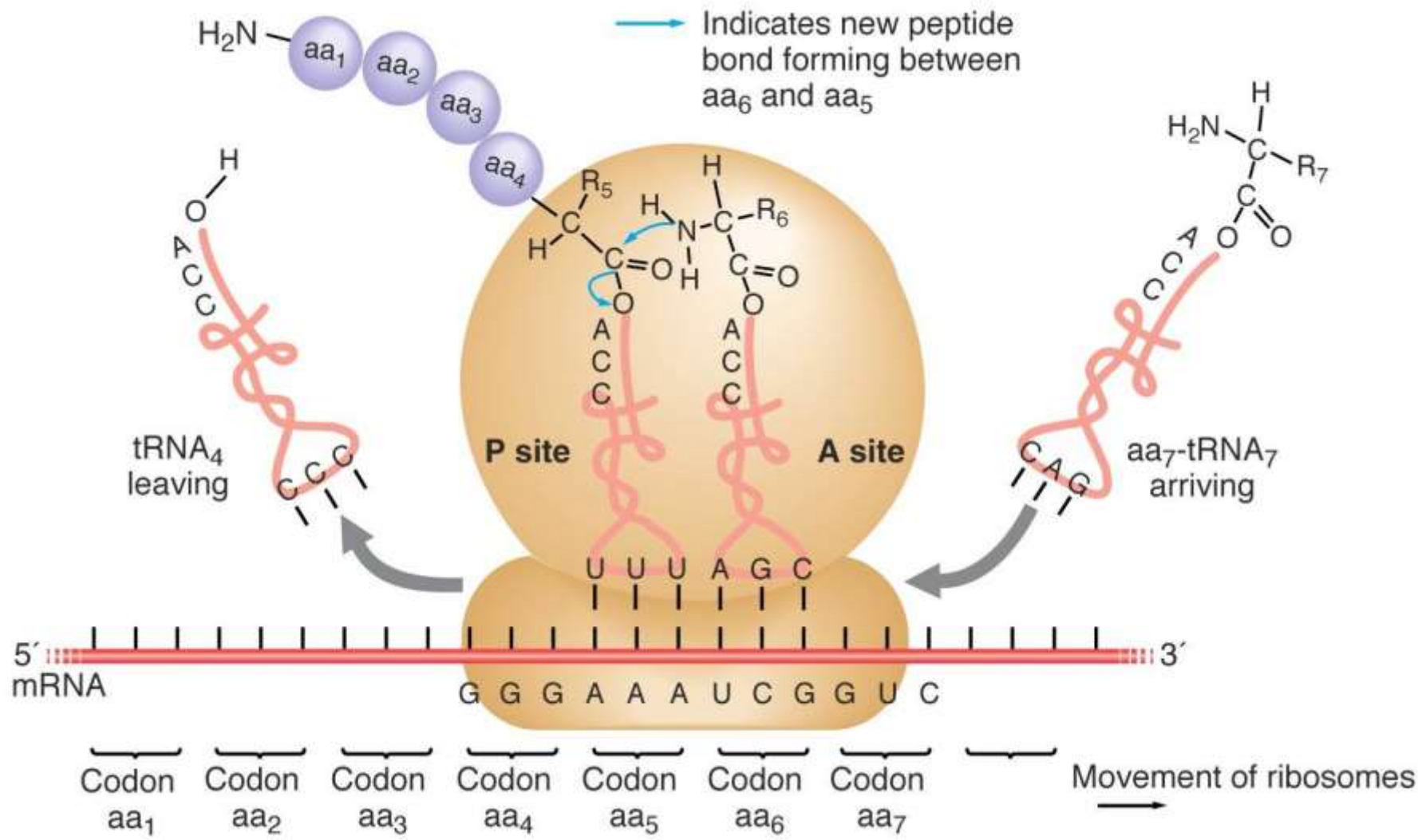


Fehérjeszintézis

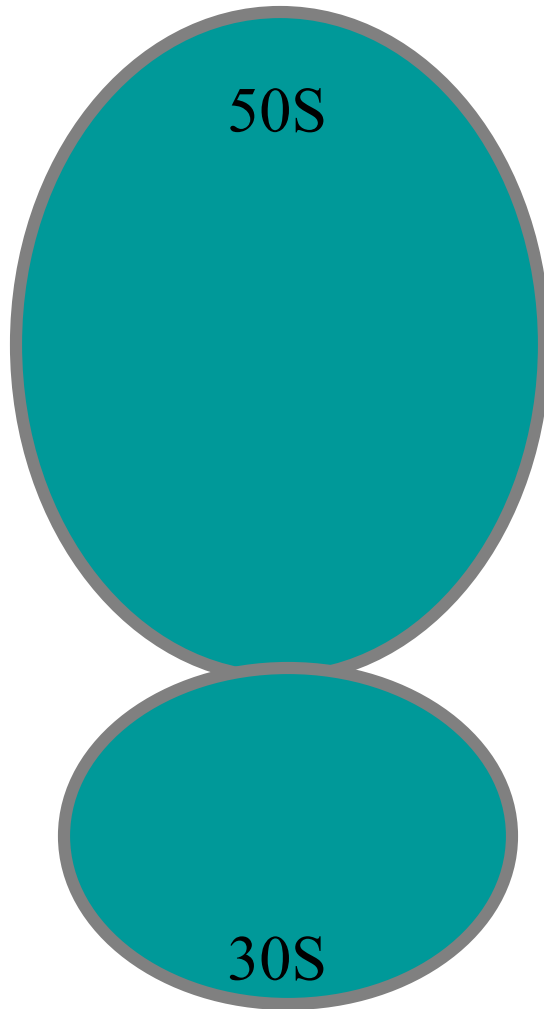
b) Elongation



www.scq.ubc.ca/.../2006/08/protein-synthesis.gif

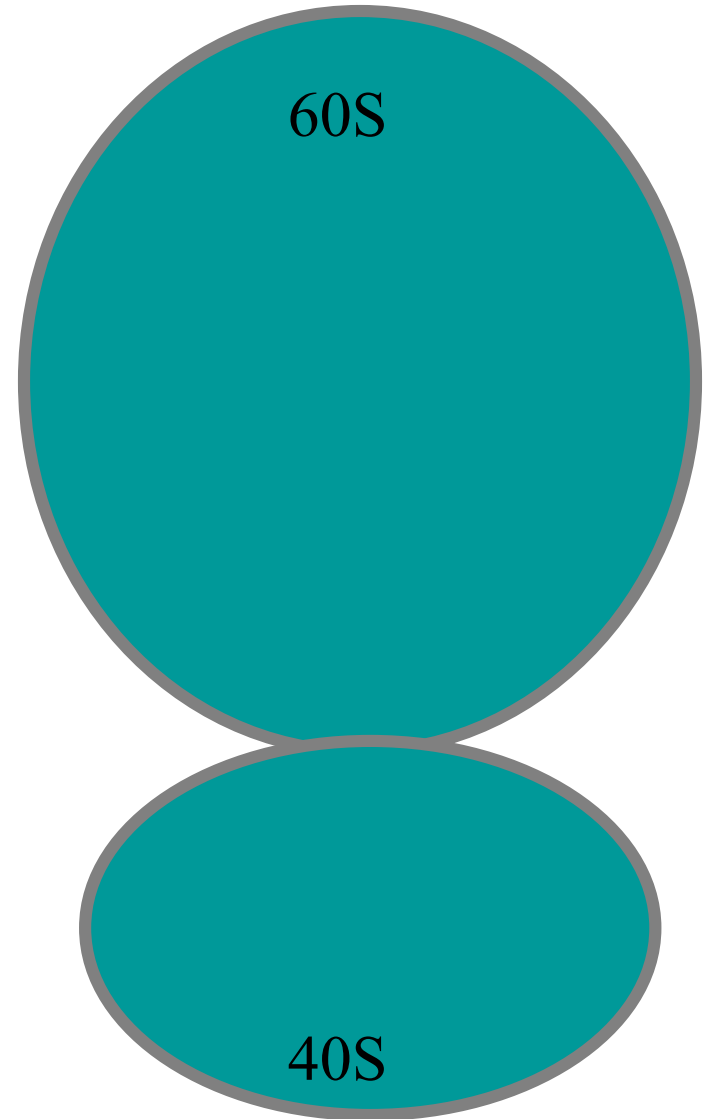


Prokarióta riboszóma



70S--
M.W.2,500,000

Eukarióta riboszóma



80S--M.W.
4,200,000

Az 50S alegységhez kötődő fehérjeszintézist gátló antibiotikumok

- **Erythromycin és más makrolidok**
- **Kloramfenikol**
- **Linezolid**
- **Streptogramins**

Épülő fehérje lánc

50S

A

MAKROLIDOK

Transferase
site

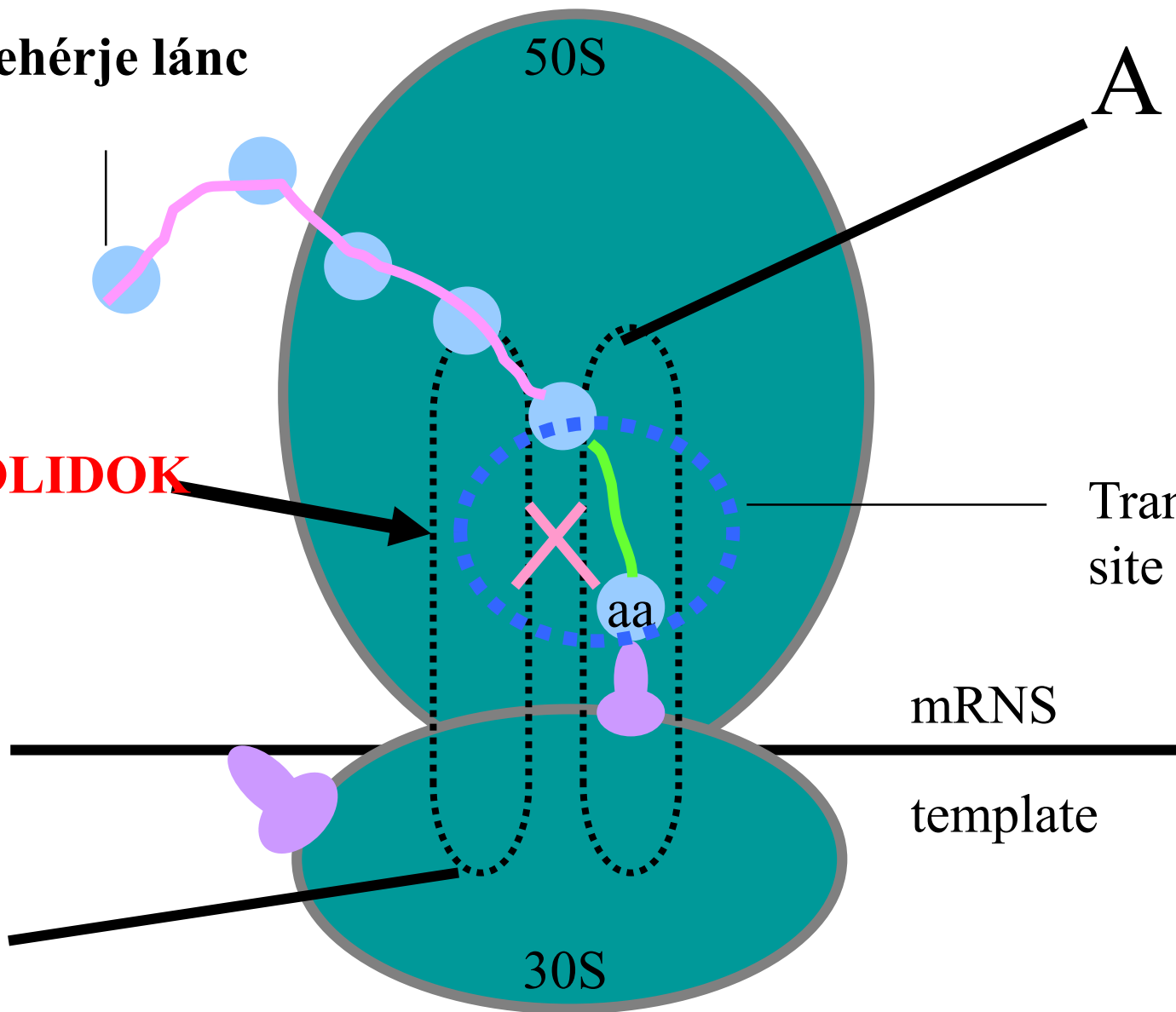
mRNS

template

P

30S

TRANSZLOKÁCIÓ



Makrolidok:

Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin

– Hatás:

- Széles spektrumú Gram-pozitívokkal szemben, Staph aureus (MSSA)
- Atípusos kórokozókra is hat: Mycoplasma, Chlamydia, Legionella
- *N. gonorrhoea*, *H. influenzae*, *Legionella* - hatásos

– Hátrány:

- statinokkal reakcióba léphet - miopátia
- Qt-intervallum megnyúlás

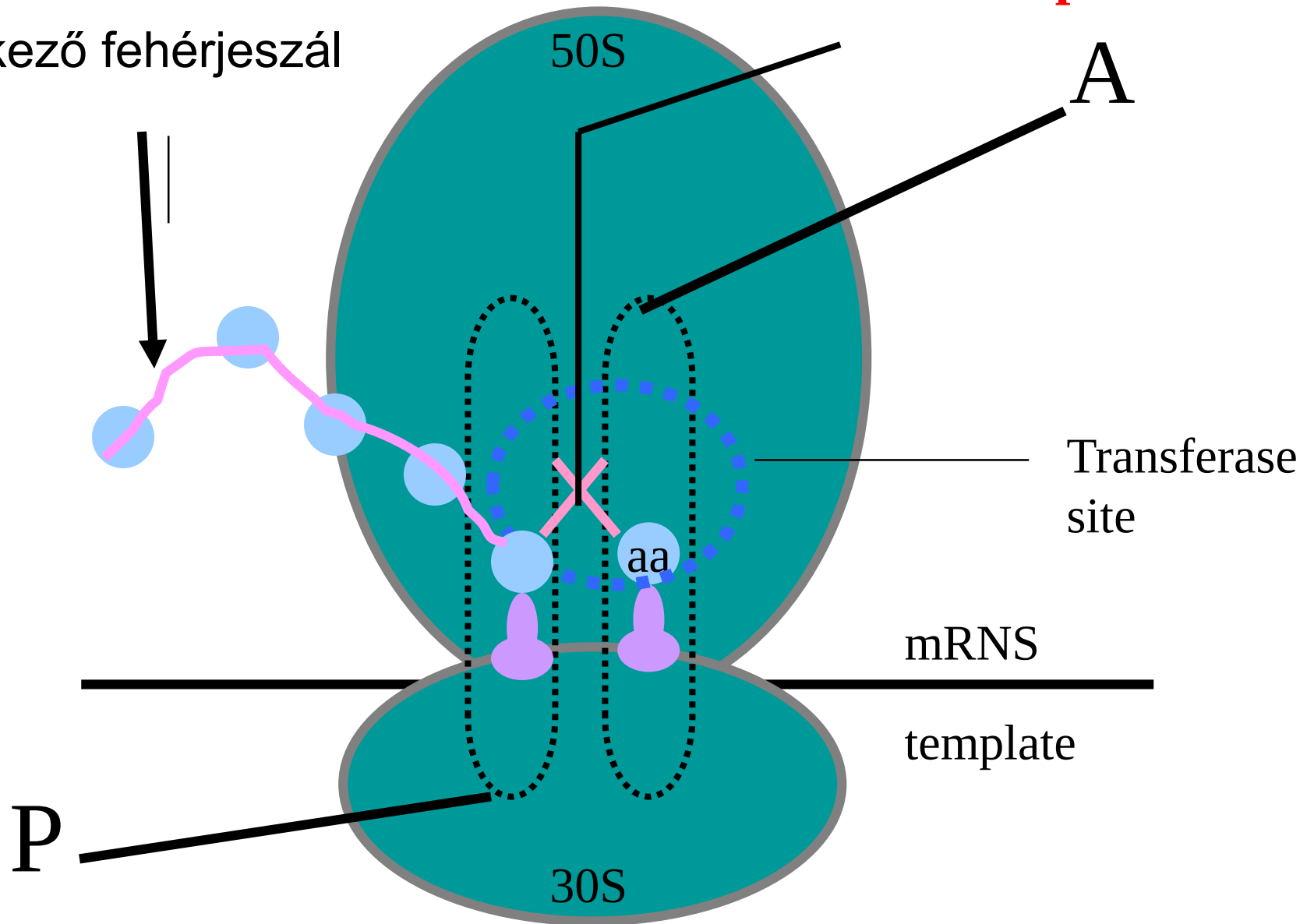
– Mellékhatás:

- normálflóra károsodása

Makrolidok és linkózamidok

- Meggátolják az mRNS elmozdulását az 50S riboszóma alegységen
- Bakteriosztatikus
- kissé toxikusak
- hatásos: intracelluláris baktériumokra, anaerob streptococcusokra, Campylobacterre
pl: erythromycin, azithromycin, Clyndamycin
- Makrolid rezisztencia:
 - Kromoszómán kódolt: riboszóma alegységének megváltozása
 - Plazmidon kódolt: efflux mechanizmus

Chloramphenicol

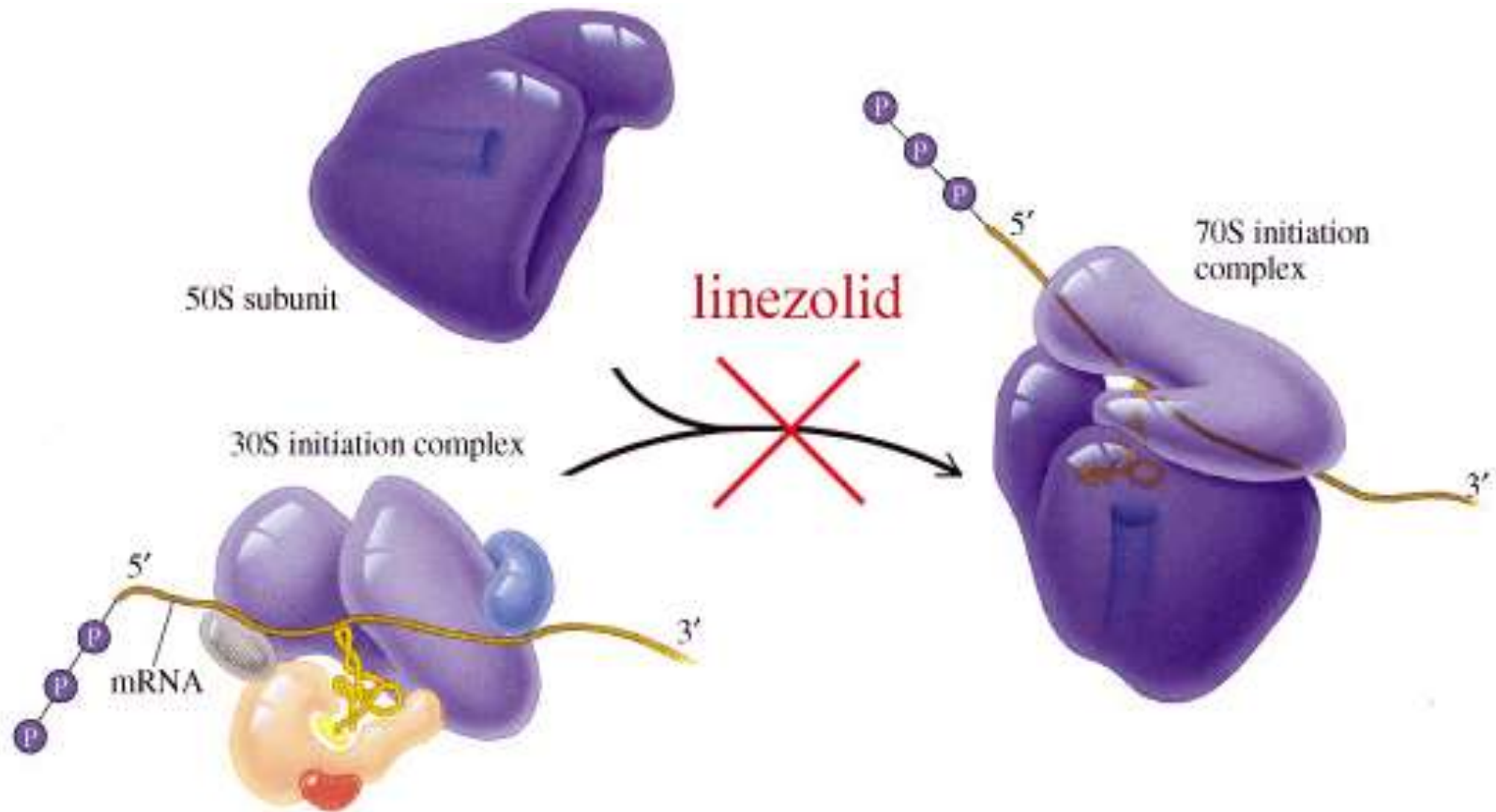


Kloramfenikol hatásmechanizmusa

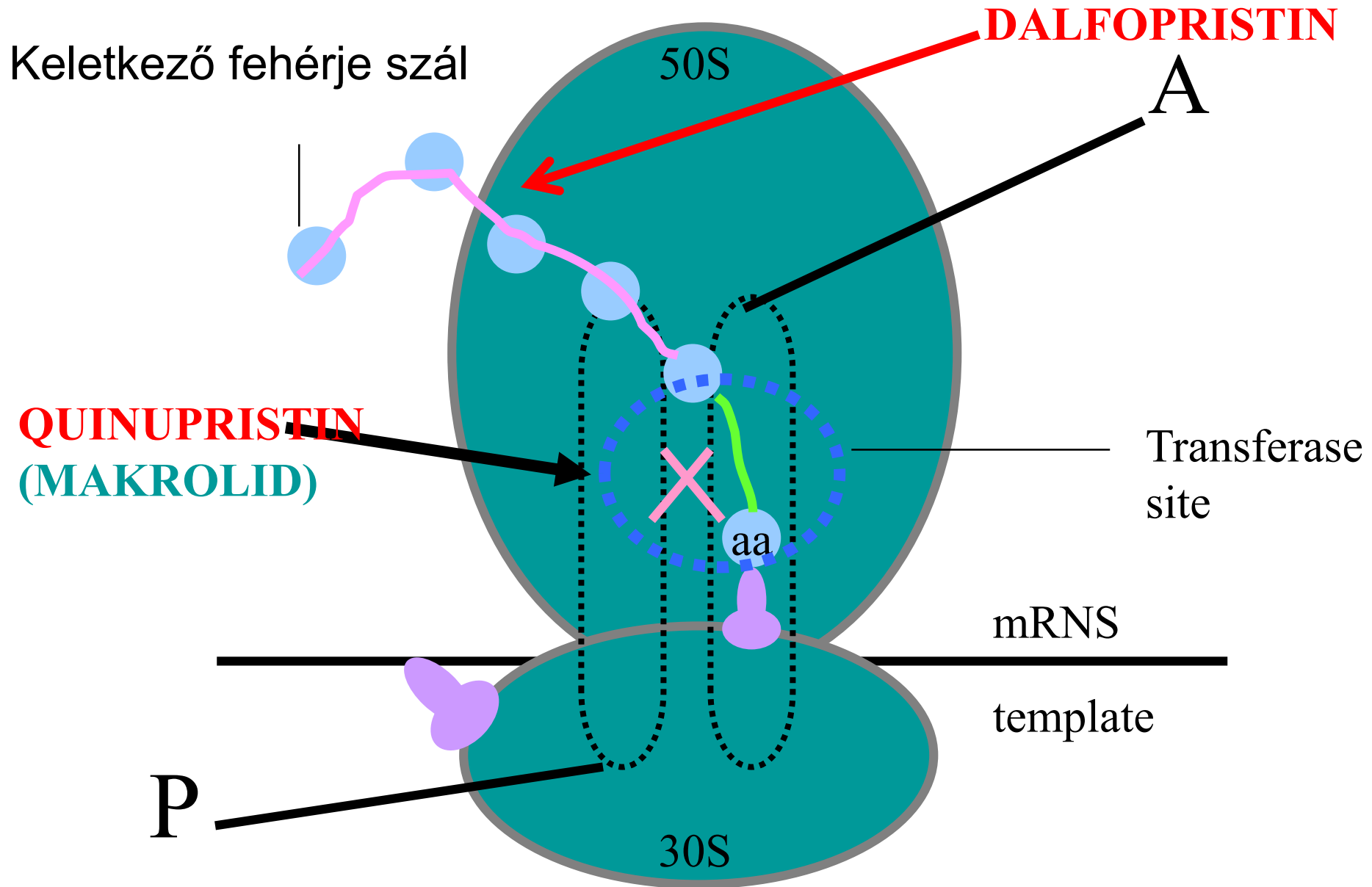
Chloramphenicol

- meggátolja a tRNS kötődését az 50S riboszóma alegységhez
- Bakteriosztatikus
- széles spektrumú
- Szisztémásan a *H. influenzae* meningitis és intraokuláris szemfertőzéseknel alkalmazzák
- Nagyon toxikus
 - VVS-ket tönkreteszi (Pancytopenia)
 - Gray-baby szindróma májkárosodott újszülöttekben
 - Diszbakteriózis, nekrotizáló colitis

Linezolid



- Meggátolja a 70S riboszomális komplex kialakulását
- 2005 Augusztus: „A hónap molekulája”
- Gram-pozitív coccusokra hat



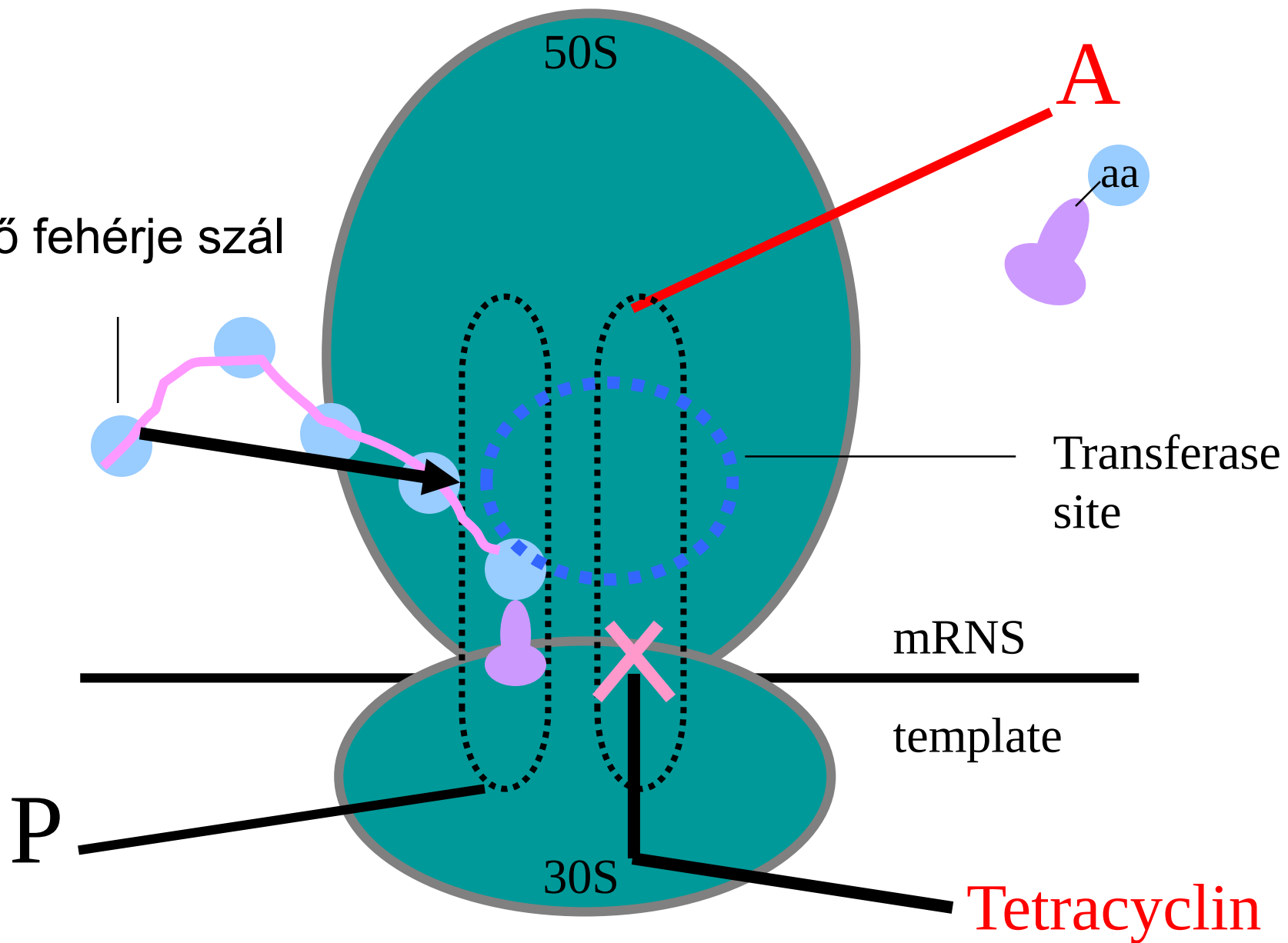
Quinupristin-Dalfopristin

- Félszintetikus Streptogramine származék
- Gátolja a Peptidyltransferase-t az 50S alegységen
- Q. konformáció változást okoz
- D. jobban kötődik
- Baktericid hatású
- Gram-pozitív coccusok, MRSA

A 30S riboszómális alegységhez kötődő antibiotikumok

- **Aminoglikozidok**
- **Tetracyclinek**

Képződő fehérje szál



Aminoglikozidok

- Gátolják az átírást az 30S riboszómális alegységben
- Az antibiotikum aktív transzportjához O_2 szükséges – anaerob baktériumok rezisztensek
- Az első hatásos szer a Mycobacteriumokkal szemben a streptomycin volt
 - Netilmicin, tobramycin, amikacin gentamicin lokálisan és szisztémásan is alkalmazható
 - Neomycint csak szemcseppben alkalmazzák

Aminoglikozidokkal szembeni rezisztencia

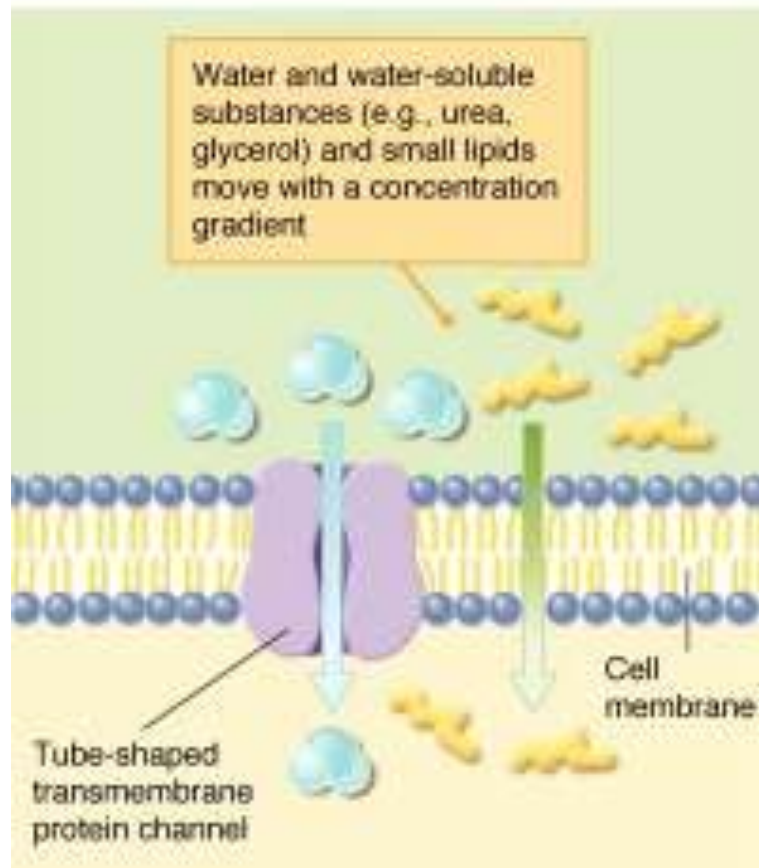
- Kormoszómán kódolt
- A 30S riboszómális alegység megváltozik
 - magas fokú rezisztencia az enterococcusokban
- Bejutásuk a sejtbe anaerob körülmények között gátolt
 - alacsony fokú rezisztencia az enterococcusokban
- Endocarditisben kombinációban alkalmazzák sejtfal szintézis gátlókkal
 - plazmidon kódolt
 - antibiotikum enzimatikusan inaktiválódik
 - Acetiláció
 - Adeniláció
 - foszforiláció

Tetracyclin

- Meggátolja a tRNS kötődését a 30S riboszómához
- Bakteriosztatikus
- Széles spektrumú
 - aerob G-pozitív és Gram-negatív baktériumok, atípusos kórokozók (*Rickettsia* spp, *Treponema* spp, *Chlamydia* spp)
 - 70%-a a hazai törzseknek rezisztens
 - efflux pumpa
 - riboszómális tRNS stabilizáció
- Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin
- Újabb származék: tigecyclin

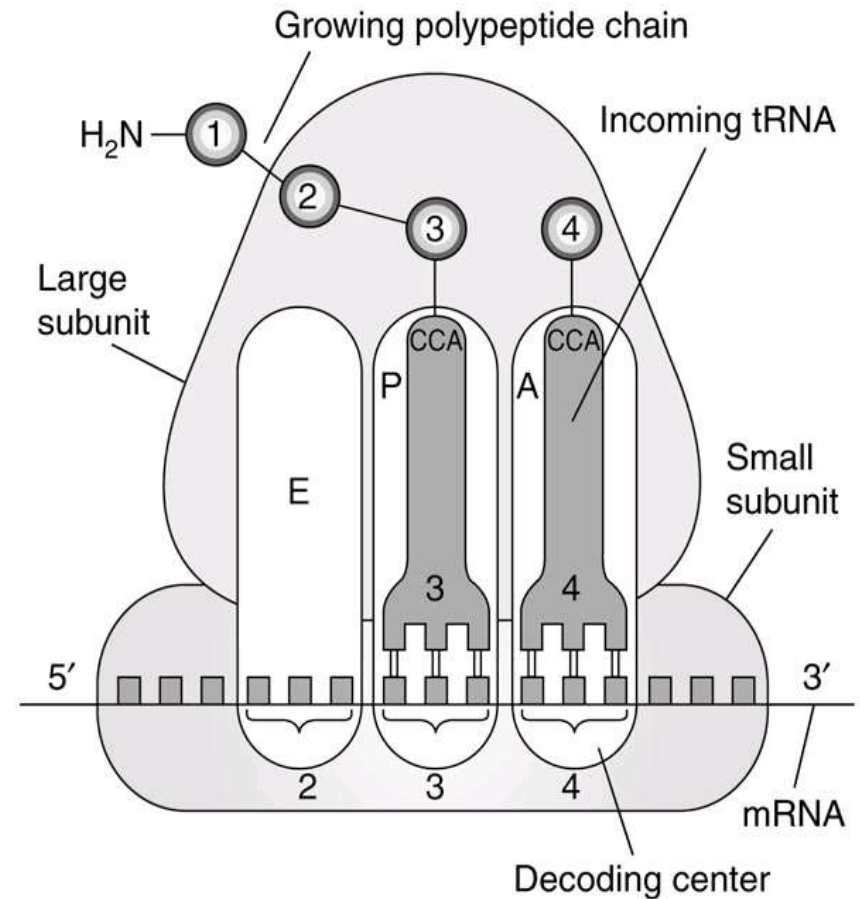


PASSIVE DIFFUSION



www.solvo.com

Hatásmechanizmus

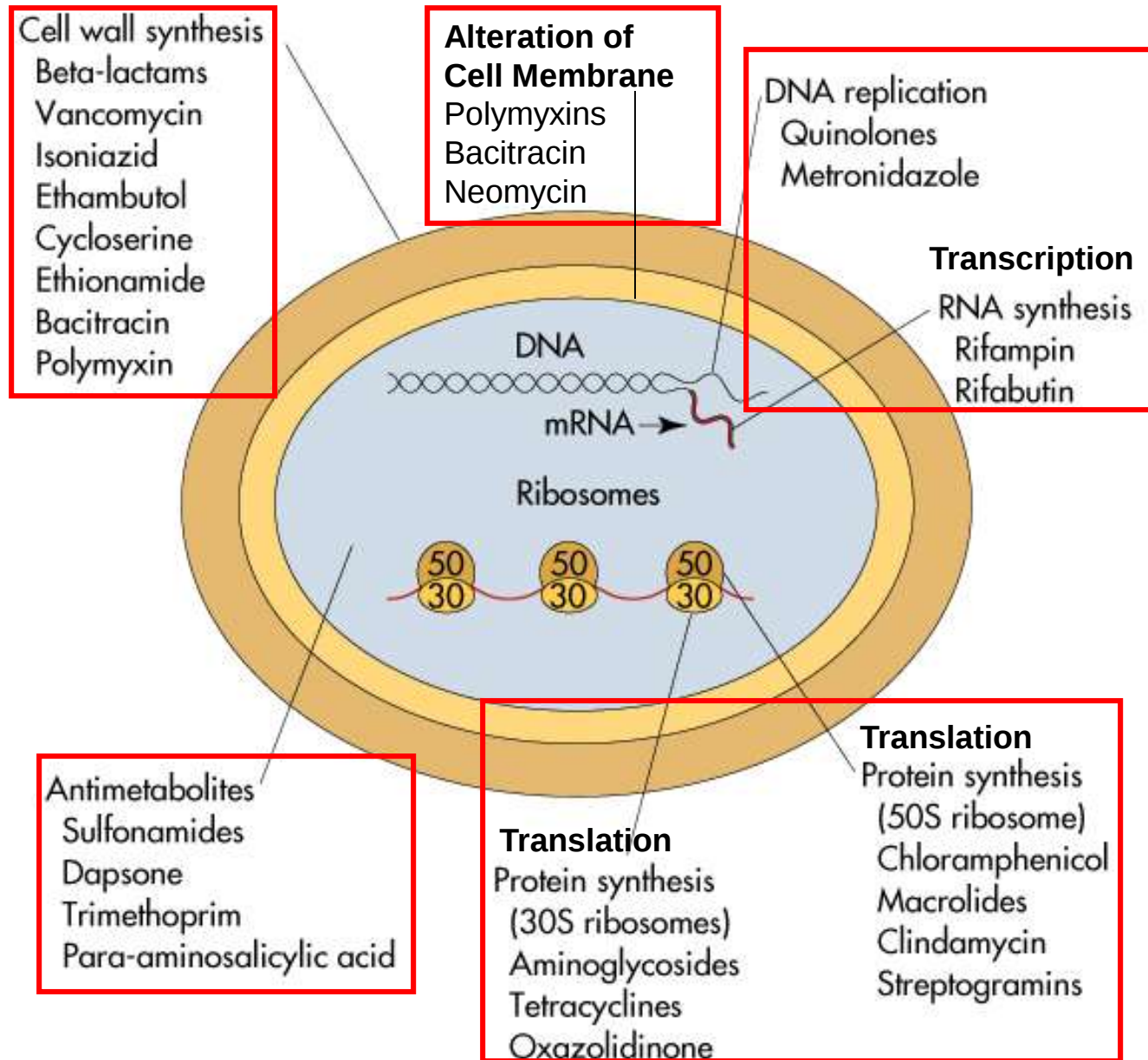


- Ha sejtbbe kerül...
 - 30S egységhez kötődik
 - meggátolja az aminoacyl-tRNS kötődését a riboszóma - mRNS komplexhez
 - bakteriosztatikus

Mupirocin

- Meggátolja az Izoleucin kötődését a tRNS-hez
- *Pseudomonas fluorescens* termeli
- Csak a Staphylococcusok és Streptococcusok ellen hat
- lokálisan MRSA (Baktroban) ellen
- impetigo kezelése lokálisan

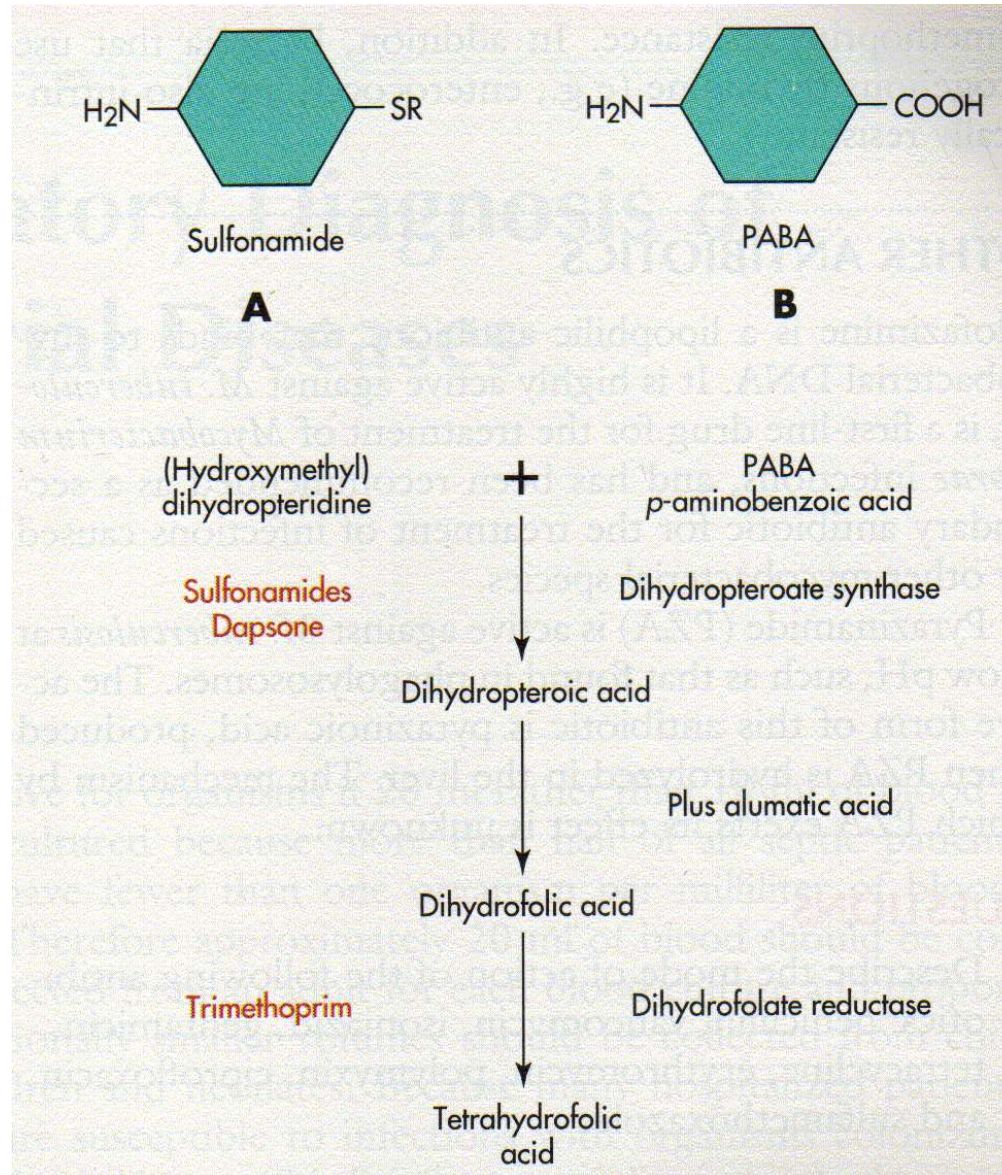
Antibiotic Mechanisms of Action



ANTIBIOTIKUMOK MINT ANTIMETABOLITOK

- **Sulfonamidok**
- **Trimethoprim és sulfamethoxazole**

HATÁSMECCHANIZMUS



Trimethoprim/Sulphamethoxazole

- Hatékonyak Gram-pozitívok és Gram-negatívok, MRSA, PCP ellen
- Hatnak még a *Stenotrophomonas maltophila*, *Nocardia*, és enterális Gram-negatív pálcákra
- Nem hat a: *Pseudomonas aeruginosa*, *A csoportú streptococcusok*, *enterococcus* és Gram-negatív anaerobokra
- Mellékhatás: hasmenés, kiütés, thrombocytopenia, leucopenia, hepatitis, hyperkalemia
- SMX:TMP = 5:1 keveréke, per os vagy IV (Sumetrolim)

SULFONAMIDE-REZISZTENCIA

- **Több hatásmechanizmus**
- **Megváltozik a dihydropterát szintetáz enzim**
- **Keresztrezisztencia a többi sulfonamid-származékkal szemben**

NUKLEINSAVSZINTÉZIST GÁTLÓ ANTIBIOTIKUMOK

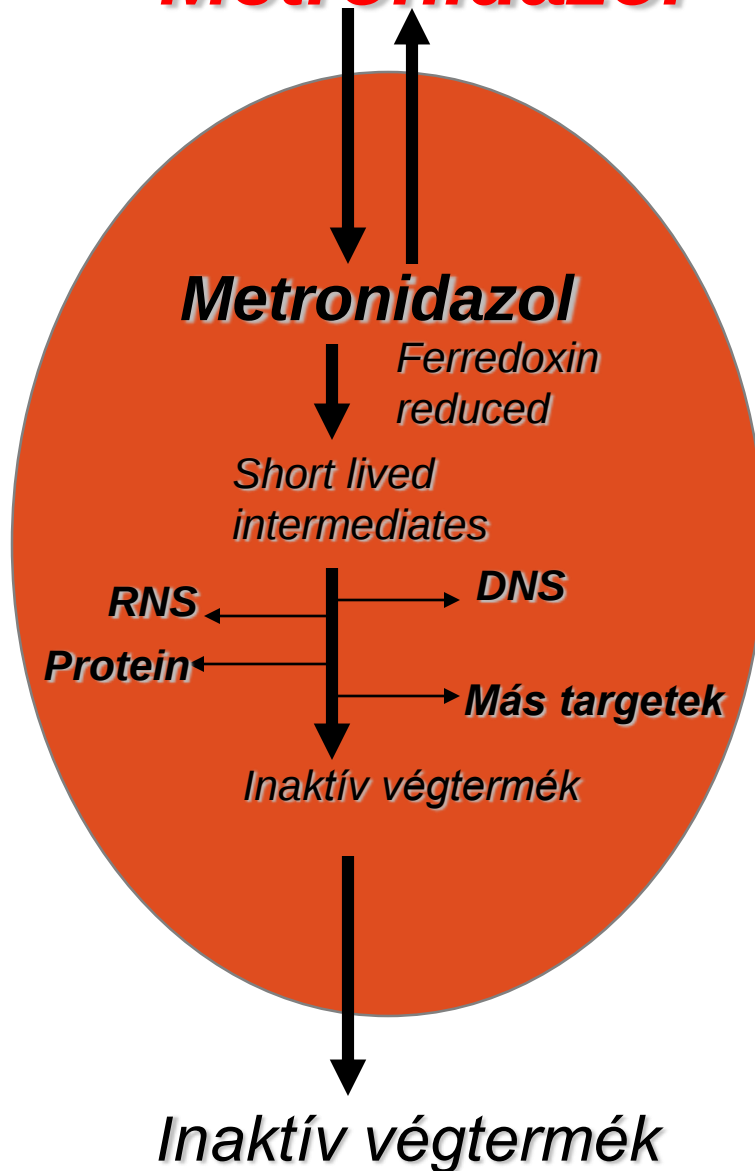
- **Fluorokinolonok**
- **Metronidazol**
- **Rifampin**

Rifampin

RNS polimerázhoz kötődik

- ✓ hatékony a Gram-pozitív coccusokra cocci
- ✓ baktericid a *Mycobacteriumra*
- ✓ meningococcus okozta meningitis kezelésére illetve megelőzésére használják

Metronidazol



**A metronidazol
hatékonysága
anaerob
mikroorganizmuson**

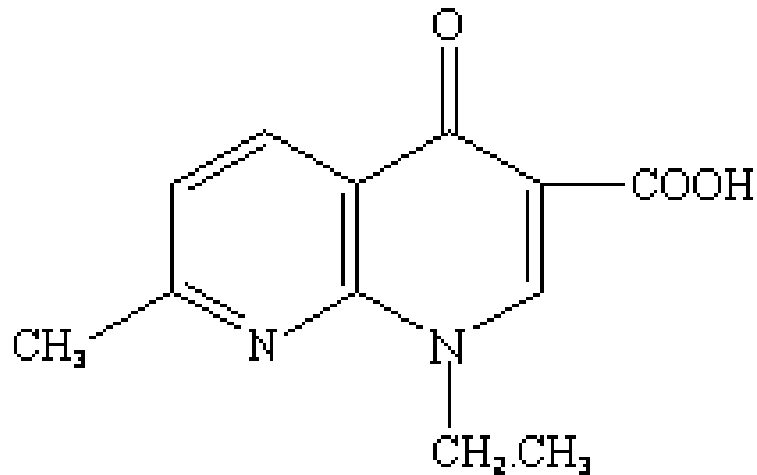
Metronidazol

- Hatásmechanizmus:
 - A sejtbe diffúzióval kerül be
 - a baktérium elbontja → gyökök képződnek → nukleinsavval reakcióba lép → sejtpusztulás
- Hatásos:
 - Anaerob baktériumokra
 - Microaerophil baktériumokra
 - Protozoonokra
- Rezisztencia:
 - Ritka
 - Mechanizmus: csökkentet aktiválódása (↓ redox reaction) a szernek

Kinolonok

Kinolonok

- Alapmolekula: nalidixsav

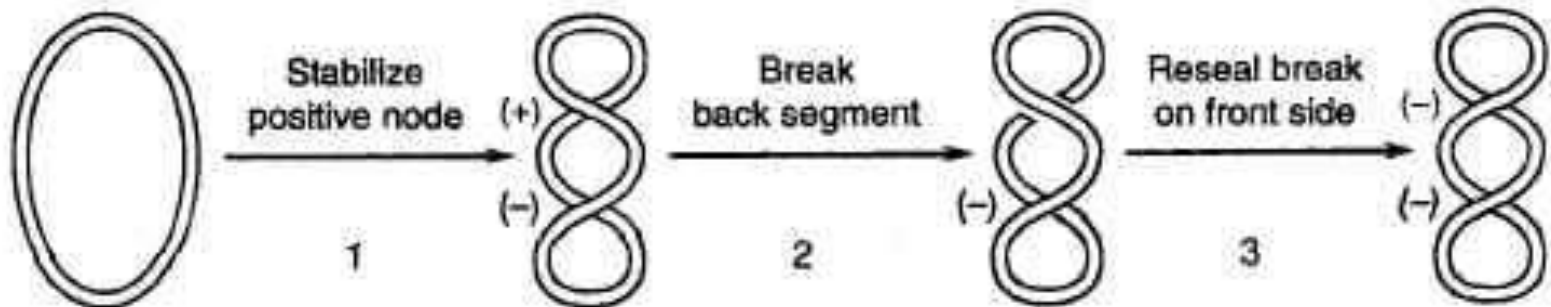


Csoportosításuk

- Kinolonok (1. generációs)
 - magas fehérjekötő képesség
 - többnyire húgyúti infekciókban alkalmazzák
- Fluorokinolonok (2., 3. és 4. generáció)
 - Módosított 1. generációs kinolon
 - kevésbé kötődik a fehérjékhez
 - jól penetrál a szervekbe; liquorba nem

Hatásmechanizmus

- Kettős hatásmechanizmus:
 1. Bakteriális giráz gátlás (Topoizomeráz II)
 1. Kialakul a kinolon-DNS-Giráz komplex
 2. DNS hasadás
 2. Bakteriális Topoizomeráz IV gátlás
 1. Kevésbé vizsgát mechanizmus



Kinolonok

- Szerek: norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
- Hatásmechanizmus:
 - bakteriális DNS szintézis gátlása (giráz és topoizomeráz IV → gyors sejtpusztulás)
 - Post antibakteriális hatás: 1-2 órát tart, növekszik az idő a koncentráció függvényében
- Rezisztencia mechanizmusok:
 - Kromoszómális:
 - célmolekula megváltozik: DNA giráz és topoisomerase IV
 - csökkentet antibiotikum felvétel: *Pseudomonas*, *E. coli*
 - Plazmidon kódolt: néhány *K. pneumoniae* és *E. coli* törzsekben
 - Mutáció mindkét enzimben – magas fokú rezisztencia alakulhat ki

Antibiotic Resistance Cycle

Increased Antibiotic Use

Limited treatment alternatives
➡ More antibiotics
➡ Increased mortality

Increased healthcare resource use



Increase in resistant strains

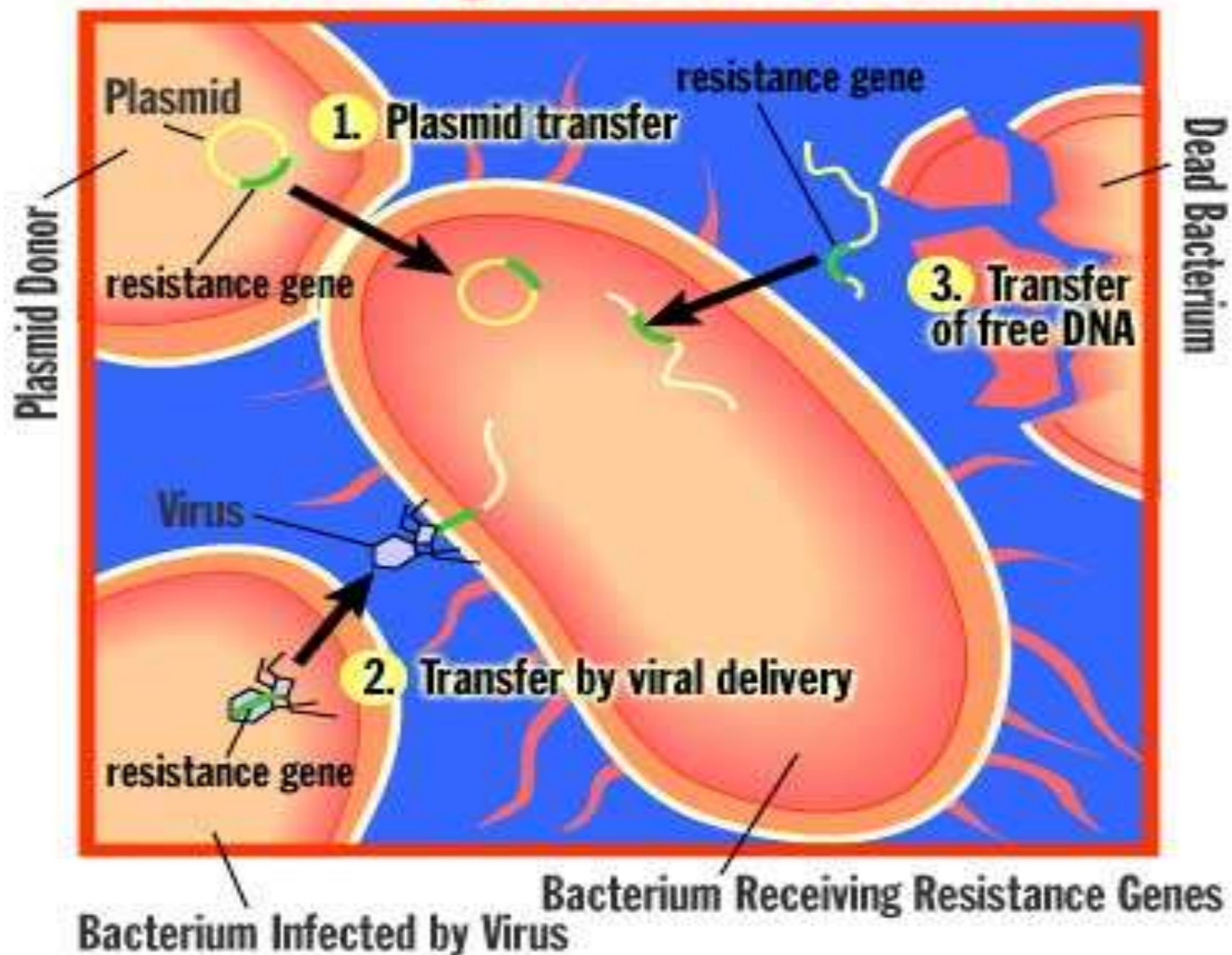
Ineffective empiric therapy
➡ Increased morbidity
➡ More antibiotics

Increased hospitalization
➡ More antibiotics

Antibiotikumokkal szembeni rezisztencia

- **Természetes**
 - Kromoszomális
- **Szerzett (mutáció és génátvitel)**
 - Plazmid által
 - Integron által
 - Transpozon által

Transferring Resistance Genes



Gene Transfer Facilitates the Spread of Drug Resistance

Resistant and non-resistant bacteria exist

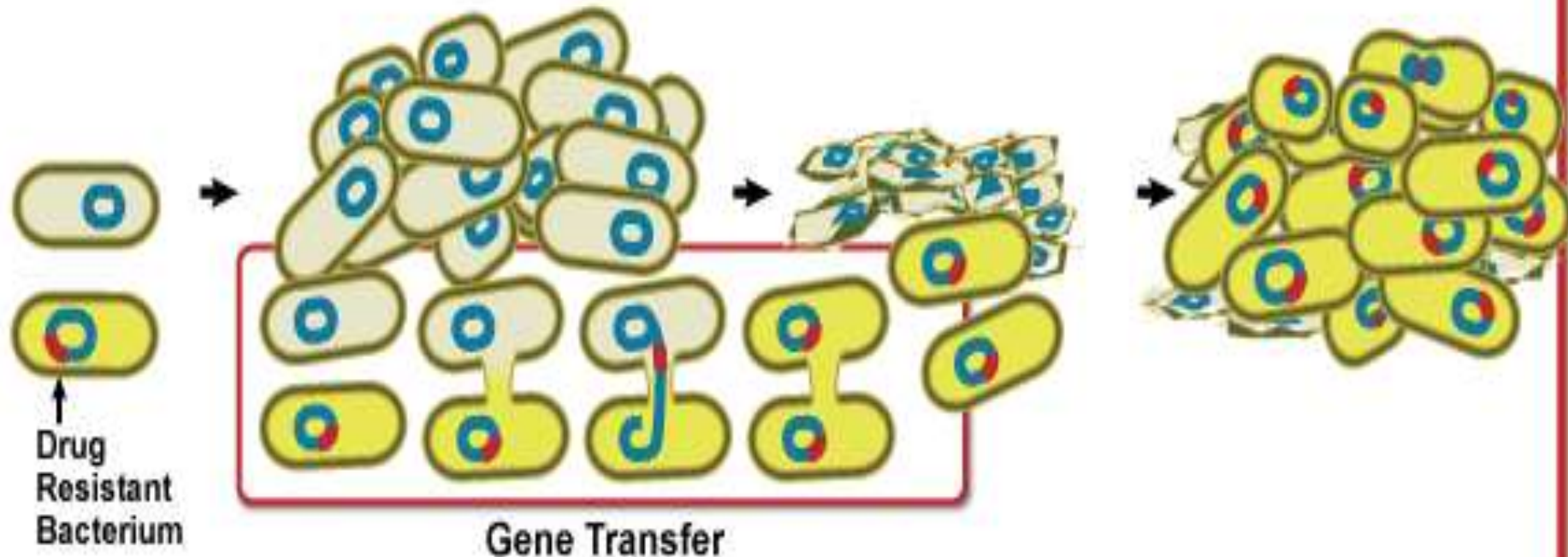
Bacterium multiply by the billions

Non-resistant bacteria receive new DNA.

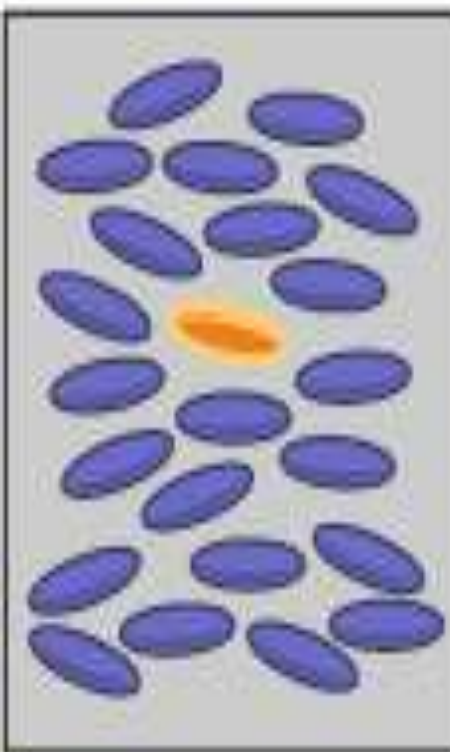
Drug resistant bacteria multiply and thrive.

Bacteria that have drug resistant DNA may transfer a copy of these genes to other bacteria.

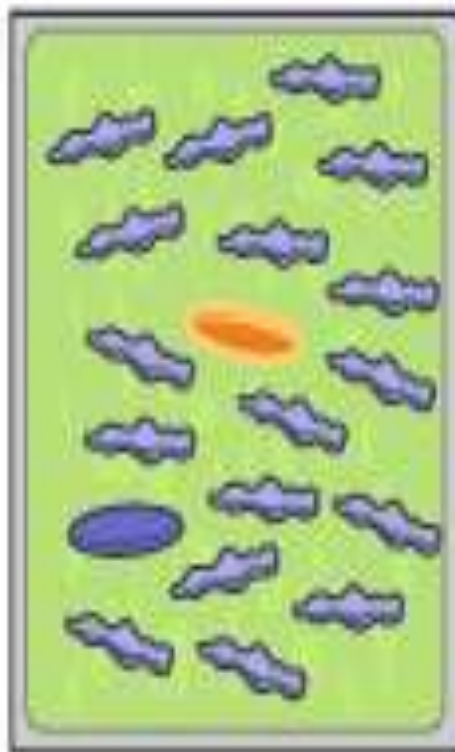
Non-resistant bacteria become resistant. In the presence of drugs, only drug-resistant bacteria survive.



1
A bunch of bacteria,
including a resistant
variety...



2
...get bathed in
antibiotics. Most
of the normal
bacteria die.



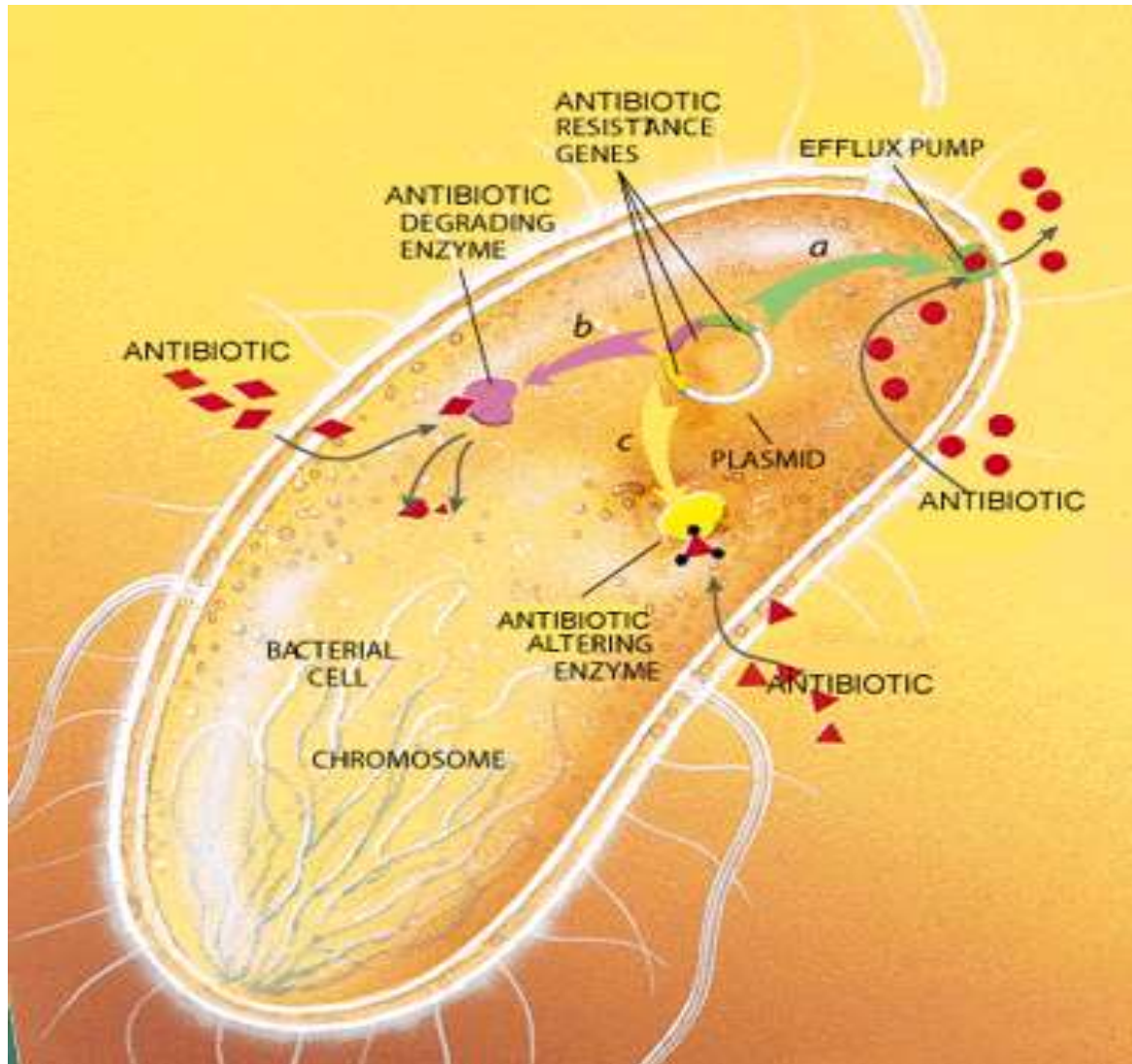
3
The resistant
bacteria multiply
and become more
common.



4
Eventually, the
entire infection
evolves into a
resistant strain.



Rezisztencia mechanizmusok



- Enzimatis bontás (béta-laktamázok)
- Permeabilitás megváltoztatása (külső membrán fehérje)
- Célmolekula megváltoztatása (Penicillin kötő fehérje)
- Efflux pumpa

Köszönöm szépen a figyelmet!