

Multirezistentní *Acinetobacter* – výzva pro současnou medicínu

Doc. RNDr. Alexandr Nemeč Ph.D.

Laboratoř bakteriální genetiky, Státní zdravotní ústav v Praze

Rod *Acinetobacter* zahrnuje bakterie hojně rozšířené v přírodě, které pro svou nízkou patogenitu stály dříve na okraji zájmu lékařských mikrobiologů. V polovině 80. letech minulého století však začal posun ve vnímání jejich klinického významu a dnes se považují za jedny z nejdůležitějších původců nemocničních infekcí. Mezi klíčové vlastnosti acinetobakterů patří schopnost dlouhodobě přežívat v nemocničním prostředí, vyvolávat epidemie postihující zvláště pacienty v intenzivní péči a neobyčejná schopnost vyvíjet rezistenci ke všem skupinám klinicky používaných antibiotik. Moje první setkání s těmito bakteriemi v roce 1991 otevřelo řadu témat, jež se stala těžištěm mého odborného zájmu v následujících letech. Šlo zvláště o otázky týkající se (i) druhové identity klinických izolátů, (ii) populačně-genetické struktury lékařsky nejvýznamnějšího druhu *Acinetobacter baumannii* a (iii) povahy jeho multirezistence k antibiotikům.

(i) Druhová klasifikace rodu zahrnovala na přelomu milénia pouhých sedm druhů a několik provizorních taxonů. K dnešnímu datu je známo 40 validně pojmenovaných druhů (<http://apps.szu.cz/anemec/Classification.pdf>), na objevu a popisu 15 z nichž jsme se podíleli. Cílem naší taxonomické práce bylo definování smysluplných taxonomických entit na základě polyfázového přístupu (tj. kombinace řady metod zaměřených na různé úrovně exprese genetické informace) v širokém populačně-taxonomickém kontextu. Příkladem výsledků tohoto přístupu je *Acinetobacter ursingii* popsáný v roce 2001, který se běžně izoluje z případů nemocničních sepsí a vyznačuje se primární rezistencí k cefalosporinům 3. generace, nebo *Acinetobacter pittii* z roku 2011, který je po *A. baumannii* nejčastějším druhem izolovaným z klinického materiálu. Současný stav klasifikace acinetobakterů i díky našim studiím téměř zcela pokrývá druhovou diverzitu humánních izolátů.

(ii) Studie zahraničních kolegů věnovaná populační struktuře *A. baumannii* z roku 1996 jako první ukázala, že epidemické kmeny tohoto druhu izolované v 80. letech v západní Evropě patřily do dvou geneticky odlišných skupin, tzv. Evropských epidemických klonů I a II. Naše práce z roku 1999 posléze doložila, že české multirezistentní izoláty z 90. let téměř výlučně náležely též do těchto dvou klonů. Další naše studie pak ukázaly, že klon I převažující v 90. letech byl v České republice na počátku nového milénia vystřídán klonem II, přičemž tato změna souvisela s nárůstem rezistence ke karbapenémům, tehdejšími léky volby pro infekce vyvolané multirezistentními acinetobaktery. Výsledky dalších autorů poté potvrdily předchozí nálezy v globálním měřítku. Epidemický klon II, jenž zahrnuje kmeny s kvalitativně a kvantitativně nejvyšší rezistencí a největším epidemickým potenciálem, tak z hlediska rodu *Acinetobacter* představuje největší problém současné medicíny.

(iii) Druhový panrezistom *A. baumannii* dnes zahrnuje více než sto známých singulárních molekulárních mechanismů rezistence. K těmto poznatkům jsme přispěli studii zaměřenými na rezistenci k aminoglykozidům, objevem β -laktamázy TEM-1 jako příčiny rezistence k sulbaktamu nebo odhalením původu hlavního mechanismu rezistence k amikacinu u acinetobakterů v půdním druhu *Acinetobacter guillouiae*. V návaznosti na objev rozsáhlého ostrova rezistence v genomu francouzského kmene z roku 2001 se naše další studie zaměřily na genetickou organizaci a evoluci rezistomu u klonu I. Studium struktur homologních s tímto ostrovem u evropských izolátů klonu I z let 1984 až 2005 jsme zjistili, že kompletní variantu ostrova, tzv. AbaR3 (63 kb), nesl nejstarší známý izolát klonu I z roku 1977 a všechny kmeny z let 1984 až 1991, zatímco většina pozdějších izolátů vykazovala delece různých částí ostrova. Toto zjištění nás vedlo k hypotéze, že AbaR3, nesoucí determinanty rezistence k antibiotikům užívaným v 70. a 80. letech, poskytl v té době klonu I selekční výhodu vedoucí k jeho značnému rozšíření. S nástupem nových antibiotik (zvláště karbapenémů) však tato výhoda postupně zanikala, což vedlo ke vzniku defektních variant AbaR3 a otevřelo prostor pro expanzi klonu II, který má oproti klonu I flexibilnější formu genetického uspořádání a komplexnější složení rezistomu.

Vybrané publikace

Nemeč A, Krizová L, Maixnerová M, van der Reijden TJK, Deschaght P, Passet V, Vanechoutte M, Brisse S, Dijkshoorn L. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol* 2011; 162(4): 393–404.

Nemeč A, Křížová L, Maixnerová M, Diancourt L, van der Reijden TJK, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in the Czech Republic is associated with the spread of multidrug-resistant strains of European clone II. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(3): 484–489.

Dijkshoorn L, Nemeč A, Seifert H. An increasing threat in the hospital: multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(12): 939–951.