



Nová antibiotika – proč je potřebujeme a jak je můžeme získávat

Shrnutí závěrů březnového zasedání
Expertní rady evropských akademií v Hannoveru,
které vyplývají z prohlášení EASAC
Vývoj nových antimikrobiálních léčiv,
je dostupné na www.easac.eu.

Úvod

Rezistence na antibiotika představuje katastrofické ohrožení. Pokud nyní neučiníme patřičné kroky, kdokoli z nás by přišel v následujících 20 letech do nemocnice byť kvůli malému chirurgickému zákroku, by mohl zemřít na běžnou infekci, protože ji už nebude možné léčit antibiotiky. Rutinní operace, jako jsou náhrada kyčelního kloubu nebo transplantace orgánů, by mohly být smrtelně nebezpečné kvůli riziku infekce.

Prof. Sally Daviesová,
výroční zpráva anglické hlavní hygieničky za rok 2013

Ne vždy se výroční zprávy britských významných lékařů stanou titulky hlavních zpráv. Jedna z těch, která vyšla v roce 2013, však nepochybně zahájila diskuzi o obavách, jež před 60 lety poprvé vyjádřil Alexander Fleming, objevitel penicilinu. Již on upozornil, že bakterie mají schopnost se adaptovat na změněné podmínky a jistě naleznou cesty, jak překonávat antimikrobiální sloučeniny – což se také nakonec stalo.

Přes opakované snahy zpřísnit kontrolu zneužívání nebo nadužívání antimikrobiálních sloučenin v humánní i veterinární medicíně a zemědělství se potíže s mikroby, které získaly genetickou informaci pro rezistenci, postupně zvětšují. Například v Evropské unii (EU) bakterie rezistentní na jinak účinné látky zabíjí ročně 25 000 lidí, a to sepsí, stavem, kdy imunitní systém pracuje na plné obrátky, což má za následek mnohé reakce, jako jsou generalizovaný zánět, otoky a srážení krve.

Jedním z řešení proti blížícímu se návratu do pre-antibiotického období je nepochybně vývoj nových antimikrobiálních léčiv. Během posledních 25 let jsme však byli ve vývoji léčiv svědky stagnace. Současnou krizi zavinila kombinace zvyšující se odolnosti a poklesu v počtu nových léků přicházejících na trh.

Prof. Daviesová náležela do skupiny vědců, kteří se sešli z iniciativy Expertní rady evropských akademií (European Academies' Science Advisory Council – EASAC), aby uvážili, co je třeba v této situaci učinit. Ačkoli jde výhledově až o smrtelné nebezpečí, schůzka vědců vyzněla optimisticky. Odborníci studující rezistenci k léčivům totiž přišli s novými myšlenkami, jak proti ní postupovat.

Proces bude vyžadovat politickou vůli, účinnou administrativní organizaci a efektivní financování. Jen tak bude možné myšlenky převést do klinické praxe. Dobrá věda představuje první krok, nikoli však jediný.

Co jsme udělali špatně?

V jistém smyslu jsme žádnou chybu neudělali. Evoluce přírodním výběrem postupně přizpůsobuje všechny živé tvory, aby se lépe vypořádali s životním prostředím. Mikroby nejsou žádnou výjimkou – ba co víc, čile se rozmnožují, a tak ve velmi rychlém sledu vytvářejí nové generace, které se záhy náležitě adaptují. Pokud je jejich životní prostředí intoxikováno léčivem, mohou případně jejich zmutované variace dobře čelit novým podmínkám.

Mikroby se dokáží bránit léčivům několika způsoby: například získají schopnost léčivo inaktivovat, zabránit mu, aby proniklo jejich vnějšími vrstvami, a pokud už se do buňky dostalo, vypumpovat je z ní ven. Rezistentní mikroby mají selektivní výhodu ve srovnání se svými „nerezistentními“ protějšky, protože přežívají. Jejich počet se zvyšuje a svou odolnost šíří do ostatní populace. V tomto smyslu je vznik rezistence vlastně nevyhnutelný.

Ptáme-li se, co jsme udělali špatně, nejde jen o to, abychom minimalizovali důsledky rezistence na antibiotika. Musíme si uvědomit, že čím více jich spotřebujeme, tím rychleji odolnost vzniká. Antibiotika by se proto měla používat jen tehdy, když jsou opravdu potřeba, a jejich dávky a doba užívání by měly odpovídat času



Zdroj: Wikimedia Commons. Foto: Eric Erbe, digitálně koloroval: Christopher Pooley, USDA, ARS, EIU

Bakterie *Escherichia coli* je na antibiotika rezistentní a představuje závažný problém.

a dávkování, jež s jistotou zaručí, že se mikrobů zbavíme. Příliš častá spotřeba v příliš nízkých dávkách a velmi krátká doba užívání rezistenci podporují.

Když se antibiotika začala používat, aplikovala se bez ohledu na vznik rezistence. Některá, používaná v humánní medicíně, se běžně uplatňovala také v zemědělství jako růstové faktory při výživě hospodářských zvířat, a tudíž tak zároveň vytvářela prostředí, v němž mohla rezistence nastat. V současnosti již máme kvalitnější znalosti, ale pořád přetrvává tendence chovat se bezstarostně.

Jakmile byla využita nejjednodušší zásahová místa pro antibiotika, začala se podstatně zvyšovat cena vývoje nových antimikrobiálních sloučenin s jiným mechanismem účinku. Farmaceutický průmysl dává z ekonomických důvodů přednost investicím v jiných oblastech, zejména léčení chronických onemocnění, kdy se léky používají celá léta nebo desetiletí a nikoli pouze několik týdnů nebo dní. To je jeden z důvodů, proč se počet antibiotik ve vývoji trvale snižuje.

Jak můžeme vyvinout nová antibiotika?

První antibiotikum, penicilin, bylo pojmenováno podle plísně *Penicillium*, která jej v přirozených podmínkách produkuje. Přirozené látky, z nichž mnohé vytvářely houby nebo jiné mikroorganismy, byly vždy počátkem vývoje nových antibiotik. Představa, že jsme již vyčerpali všechny možnosti, jež nám příroda nabízí, jistě není správná.

Skutečnost, že je produkt přírodní, ovšem ještě neznamená, že je v nezměněné podobě vhodný pro humánní terapii. Může mít totiž nežádoucí vedlejší účinky, nemusí se vyskytovat v podobě, kterou tělo umí snadno absorbovat nebo se s ním i jinak vyrovnat. Přírodní produkt je často pouze výchozím bodem pro chemiky, kteří se snaží modifikovat molekulovou strukturu látky s cílem zlepšit její požadované vlastnosti a vyloučit ty nevhodné.

Delegáti hannoverského sympozia upozornili na potřebu zdokonalovat metody lékařské medicíny tradičně používané s cílem vytěžit z přírodních látek maximum. V současnosti disponujeme novými technologiemi, které se však dosud plně nevyužívají. Pokroky v genetice a biosyntéze lze využívat při přípravě knihoven molekul, z nichž některé jsou pouze nepatrně změněny. Pokud se má taková sloučenina užívat jako léčivo, jsou tyto malé změny důležité.

Jiný přístup se zakládá na „vytěžování genomů“. Jde o hledání genů v organizmech, jako jsou například plísně, které mohou kódovat nová léčiva, ale obvykle nejsou aktivní při kultivaci ve standardních laboratorních podmínkách. Pokud se změní, může takový organismus vytvářet odlišné sady potenciálně cenných produktů.

Ještě geniálněji...

Ačkoli farmaceutický průmysl zastává tradiční stanovisko, že jediná dobrá patogenní bakterie je ta, která je mrtvá, nemusí to být vždy pravda. Mnozí mikrobi poškozují hostitele, protože produkují faktory virulence – molekuly, jež využívají při nezbytných aktivitách, jako jsou přichycení na hostitele, napadání nebo inhibice imunitní obrany hostitele a vstup nebo výstup z hostitelských buněk. Vývoj léčiv, která zasahují a neutralizují tyto příznaky, může změnit patogenní bakterii na relativně neškodnou a zranitelnou imunitními obrannými systémy hostitele.

Další a ještě chytřejší výběr nového zásahového místa lze využít u mikrobů, jejichž výživa nebo životaschopnost závisí na faktorech, které se nacházejí uvnitř hostitelských buněk. V těchto případech by mělo být možné směřovat léčivo nikoli na mikroba samotného, ale spíše na něco, na čem je mikrob závislý. Na sympoziu v Hannoveru se prezentovaly mj. studie, v nichž šlo o to alespoň přechodně blokovat některé funkce



Foto: Andreas Vilcinskas, Univerzita Justa Liebiga v Giessenu; Fraunhoferův ústav molekulární biologie a aplikované ekologie.

Slunéčko východní může sloužit jako potenciální zdroj nových antimikrobiálních léčiv.

hostitelských buněk, jež náhodně podporují napadajícího mikroba. Například při studiu A viru chřipky se podařilo identifikovat některá zásahová místa v hostitelských buňkách, jež jsou nezbytná pro replikaci viru, nikoli však pro životnost hostitelských buněk. Na tomto principu se nyní připravují léky proti chřipce, které taková zásahová místa atakují. Směrování léčiva nikoli na napadajícího mikroba, ale na něco v hostiteli, co by se mělo chránit, je poněkud paradoxní, ale rozumné v případě, že se hostitel dokáže s takovou ztrátou vyrovnat.

Oživení starších postupů

Pro-léčivo je termín používaný pro látku, kterou tělo pacienta přeměňuje na vlastní léčivo. Historie antimikrobiálního výzkumu nabízí mnoho známých příkladů včetně prontosilu a metronidazolu. Z nějakých důvodů však pro-léčiva přestala být atraktivní. Někteří odborníci se domnívají, že bychom se k nim měli vrátit. Nastal čas začít znovu navštěvovat existující knihovny kandidátů pro-léčiv a podívat se na nové.

Jisté typy mikrobů není snadné laboratorně kultivovat. Při opětovném využití tohoto nejdůležitějšího mikrobiologického úkolu, tj. kultivace, můžeme objevit nové kultivační metody, věnovat se mikrobům dosud opomíjeným, aby mohly růst a mohly být studovány s nadějí, že získáme dosud nepopsané chemické látky. Bylo by rovněž vhodné obnovit užívání někdejších léčiv a zjistit, zda by mohla mít ještě jiné než dosud popsané a známé použití.

Jak jsme již zmínili, existují mnohá antimikrobiální léčiva založená na chemických látkách přirozeně produkováných živými organismy. Někteří lidé se domnívají, že příroda se jako zdroj nových látek již vyčerpala. Tak tomu však není. Dosud jsme například plně neprozkoumali hmyzí svět; hmyz je přitom evolučně úspěšná skupina s velkou diverzitou. Například larvy některých blanokřídlých produkují enzymy, jež mohou degradovat materiál biofilmu, želatinovou hmotu vylučovanou mnoha bakteriemi, která jim zaručuje jistý druh bezpečí, protože je brání proti antimikrobiálním léčivům. Dalším hmyzím druhem

s určitým potenciálem je slunéčko východní, které produkuje sloučeninu harmonin se širokým spektrem antimikrobiální aktivity. Známe i jiné zástupce hmyzí říše s potenciálně užitečnými chemickými látkami a mnoho dalších je třeba studovat.

Doporučení

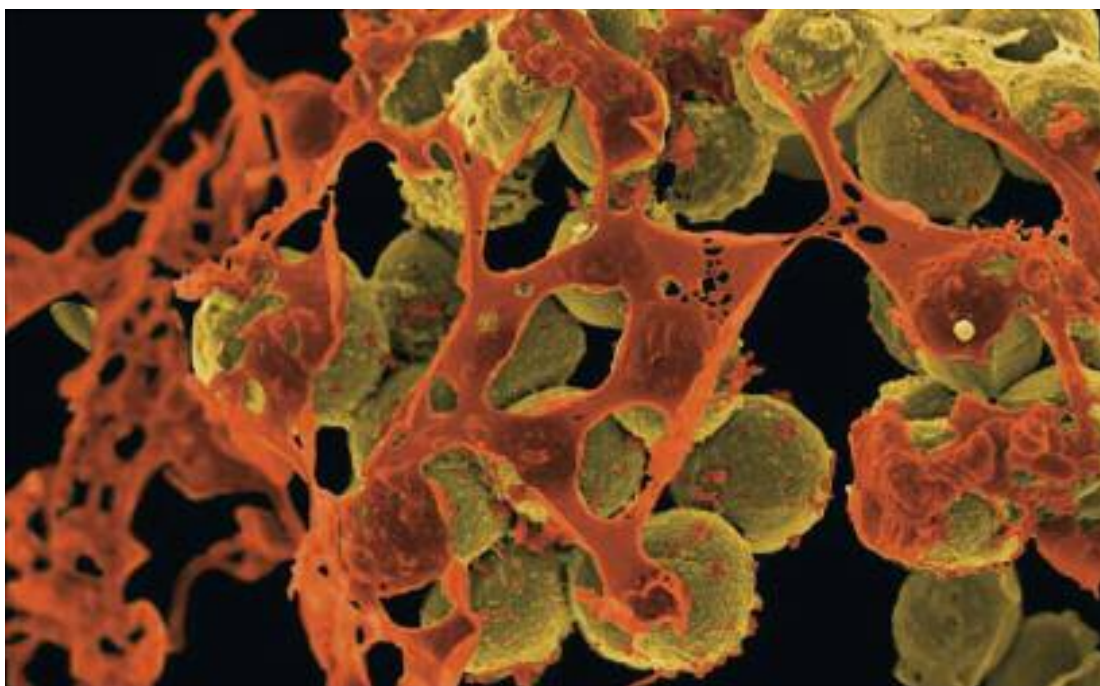
Ze symposia v Hannoveru vyplynulo, že je třeba učinit mnohé, aby se zvýšila možnost nacházet nová antibiotika. Je nutné hledat nová zásahová místa, budovat vysoce kvalitní zařízení pro klinický výzkum, zjednodušit pravidla a překonat komerční překážky, aby se soukromé společnosti k vývoji léčiv vrátily. Za tímto účelem sestavili delegáti seznam šesti rozsáhlých doporučení.

1. Podpora základního výzkumu

Evropská komise a financující (grantové) agentury členských států by měly více podporovat výzkum týkající se vývoje antimikrobiálních sloučenin, což by mělo zahrnovat studium faktorů virulence, nových mechanismů účinku a využívání nových a slibných chemických struktur.

Zvýšené investice do základního výzkumu by měly výzkum učinit atraktivnějším pro mladé vědecké pracovníky. Mohly by také pomoci oživit vzdělávání vědců v poměrně zanedbávaném oboru lékařské chemie a zvrátit odchod zkušených pracovníků farmaceutických společností z EU.

Problémy rezistence na antibiotika se mohou zhoršovat neuváženou činností zdravotnického personálu a pacientů. Lékaři totiž předepisují antibiotika příliš liberálně a pacienti je vyžadují i v případech, kdy jejich použití není zdůvodněné. V této souvislosti lze též využívat výzkum v sociálních vědách, abychom tuto skutečnost pochopili, a následně nalézt cesty, jak takové chování ovlivňovat.



Zdroj: Wikimedia Commons. Foto: Národní zdravotní ústavy Spojených států.

Methicilin – rezistentní *Staphylococcus aureus*

2. Podpora identifikace a vývoje nových látek

Začínají se objevovat další příležitosti, které zahrnují využívání nových zdrojů přírodních látek, jako jsou mikroorganismy, jež nacházíme v extrémních podmínkách, kultivace dosud nekultivovatelných organismů, opětovné využívání pro-léčiv a vývoj nových směrovacích systémů. Potřebujeme pochopit pravidla, podle nichž se řídí průnik léčiv do buňky.

3. Úzké profily v preklinickém a časně klinickém vývoji

V EU existují problémy způsobené nedostatkem znalostí při testování zajímavých látek na zvířecích modelech a při rychlém převodu do aplikovatelného stavu způsobem atraktivním pro průmysl. Národní ústav zdraví Spojených států (The US National Institutes of Health) nedávno vyhlásil novou iniciativu *Urychlené hledání léčiv* s cílem vyhnout se nesouladu mezi časnou identifikací biologických zásahových míst a účinnou léčbou. Takové aktivity spojují vlády, neziskové organizace a akcionáře a mohly by v EU sloužit jako model inovace antibiotik.

V EU je nezbytné zvýšit veřejné financování preklinických aktivit. Zdroje mohou být různě strukturovány. Jediná centralizovaná instituce EU je jednou z možností; možná však, že uspořádání například typu virtuálního institutu by mohlo sloužit stejně dobře. Důležité je, aby se hledaly i nové zdroje financování preklinických vývojových aktivit jako například Evropská investiční banka. V některých případech by bylo také vhodné najít financování pro následný raný klinický vývoj. Mohlo by se ustavit neziskové konsorcium, které by získávalo příjmy od členských zemí, mezinárodních organizací a farmaceutických společností.

Klinický výzkum nezávisí pouze na financování, ale také na zkušených výzkumnících. EU by měla vytvářet možnosti, jak rozvíjet dovednosti ve výzkumu infekčních onemocnění, a usnadnit tak získávání pacientů pro klinické pokusy. Mezinárodní spolupráce, zejména s Národním ústavem zdraví Spojených států, by mohla snížit bezcennou duplikaci výzkumu a omezit drahé infrastruktury pro studium infekčních mikroorganismů.

4. Optimalizace partnerství v EU

Vítáme vědecká partnerství mezi akademickými institucemi a farmaceutickým průmyslem, jako je například Iniciativa inovativních léčiv (Innovative Medicines Initiative – IMI). Pro zvýšení výkonnosti IMI je nezbytné, aby partneři z farmaceutických společností přispívali společenství podle svých nejlepších možností (sloučeniny a nápady) a pomohli vytvářet společné předvýrobní projekty a IMI byla dostatečně flexibilní ve využívání nových poznatků vznikajících na základě těchto projektů.

Vítána je rovněž společná programová iniciativa týkající se antimikrobiální rezistence (The Joint Programme Initiative on Antimicrobial Resistance), která dovoluje členským státům podporovat potřeby výzkumu a vyhnout se duplikacím. Při vývoji nových léčiv je však tento program podfinancován a dostupné finance se distribují v příliš malých částkách.

5. Přehodnocení regulačních rámců

Některé současné regulační podmínky brání výzkumu nových antimikrobiálních sloučenin. Různé kontrolní instituce by měly například usnadnit registraci nových léčiv. Pro látky s úzkým spektrem účinku nebo pro kombinace terapeutických látek již známých, jejichž potřeba je kritická, by se měly tyto požadavky zjednodušit.

Měly by se také uznávat obnovené závazky týkající se podmíněných licencí, podle nichž je možný časný marketing léčiv, i když jsou k dispozici pouze omezené pokusné údaje podporované rozsáhlým monitorováním těchto léčiv během rutinního užití. Určitá flexibilita v regulačních postupech je nezbytná, aby se zdravotnické systémy připravily na případné neočekávaně vznikající hrozby.

6. Zvyšování veřejného povědomí

Vědecké, technické, regulační a ekonomické výzvy nemohou být splněny bez zvyšování veřejného zájmu. Výraznější účast veřejnosti je potřebná, aby se dalo lépe vysvětlit globální ohrožení a nové tlaky, jimž čelíme nebo čelit budeme. Vzdělávat veřejnost je třeba i v takových sférách, jako je uchování účinnosti nyní dostupných antibiotik. Je také nutné podporovat výzkum a inovace v tomto oboru, což rovněž zahrnuje výzkum s experimentálními zvířaty. Dále je nezbytné upozorňovat, že představa, že by jakékoli nové terapeutické postupy byly bez jakýchkoli vedlejších účinků, není realistická.

Závěr

V boji proti antibiotické rezistenci je třeba spojit síly na všech úrovních: lokální, regionální i globální. Akademie sdružené v EASAC nesou důležitou a stálou odpovědnost za zvyšování obecného povědomí a politického zájmu o narůstající potřebu nových léčiv. Bez povědomí a veřejného zájmu by nebyl úspěch v tažení proti rezistenci mikroorganismů vůči léčivům možný nebo by byl podstatně ohrožen.

Pokud nebudeme proti rezistenci na antibiotika postupovat ve vzájemné shodě, problémy se budou stupňovat.

EASAC

Expertní rada evropských akademií (EASAC) sestává z národních akademií věd členských států EU, což umožňuje navzájem spolupracovat při poskytování odborné pomoci politikům. Dodává takové nástroje, aby mohl být vyslyšen kolektivní hlas evropské vědy.

EASAC byla založena v roce 2001 při Královské švédské akademii věd. Akademie sdružené v Expertní radě spolupracují při poskytování nezávislého, odborného, fakty podloženého poradenství o vědeckých aspektech veřejné politiky těm, kdo jsou politicky aktivní či ovlivňují dění v evropských institucích. EASAC čerpá ze zkušeností členských akademií a jejich sítí a má přístup k nejlepší evropské vědě. Názory EASAC nejsou komerčně ani politicky předpojaté, jsou otevřené a transparentní. Cílem Expertní rady je poskytovat poradenství, které je srozumitelné, relevantní a aktuální.

V Radě EASAC zasedá 29 individuálních členů. Její administrativu zabezpečují sekretariáty se sídlem v Německé národní akademii věd Leopoldině v Halle nad Sálou a bruselská kancelář při Královské akademii věd a umění Belgie.

- *Academia Europaea*
- *ALLEA – Federace evropských akademií*
- *Královské akademie věd a umění Belgie*
- *britská Královská společnost*
- *Bulharská akademie věd*
- *Akademie věd České republiky*
- *Královská dánská akademie věd a vzdělanosti*
- *Estonská akademie věd*
- *Rada finských akademií*
- *francouzská Akademie věd*
- *italská Národní akademie Lincei*
- *Královská irská akademie*
- *Lotyšská akademie věd*
- *Litevská akademie věd*
- *Maďarská akademie věd*
- *Německá národní akademie věd Leopoldina*
- *Královská nizozemská akademie věd a umění*
- *Polská akademie věd*
- *Lisabonská akademie věd*
- *Rakouská akademie věd*
- *Rumunská akademie*
- *Aténská akademie*
- *Slovenská akademie věd*
- *Slovinská akademie věd a umění*
- *Španělská královská akademie věd*
- *Královská švédská akademie věd*
- *Norská akademie vědy a vzdělanosti*
- *Švýcarská akademie věd*

Překlad:

JAROSLAV SPÍŽEK,
Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.,
ROBERT ZIKA,
Kancelář Akademie věd ČR