

## **DEFINICJE $\beta$ -laktamazy**

**$\beta$ -laktamazy** - specyficzne enzymy katalizujące hydrolizę pierścienia  $\beta$ -laktamowego w cząsteczce leku; warunkujące oporność bakterii na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe.

Wytwarzanie  $\beta$ -laktamaz to mechanizm oporności powszechnie występujący częściej u bakterii Gram-ujemnych niż u bakterii Gram-dodatnich. Zasadniczy zrąb różnorodności  $\beta$ -laktamaz, obejmujący wszystkie znane dzisiaj ich klasy i rodziny powstał dawno przed wprowadzeniem do leczenia antybiotyków. Najprawdopodobniej stanowiły one broń przed naturalnymi antybiotykami wytwarzanymi przez inne gatunki bakterii oraz grzyby, współwystępujące w danym środowisku. Istnieje też pogląd, że niektóre z nich mogły i mogą nadal pełnić pewne funkcje w metabolizmie ściany komórkowej bakterii. Niezwykle krótki z ewolucyjnego punktu widzenia okres po wprowadzeniu antybiotyków do terapii i innych dziedzin aktywności człowieka zaowocował dalszym, bardzo przyspieszonym różnicowaniem się  $\beta$ -laktamaz.

**$\beta$ -laktamazy o szerokim spektrum substratowym** (np. TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA-1) - enzymy kodowane przez geny zlokalizowane na plazmidach; pojawiły się u bakterii Gram-ujemnych w odpowiedzi na wprowadzenie do leczenia w latach 60. penicylin o szerokim spektrum działania (aminopenicylin) i cefalosporyn I generacji.

Nadają one szczepom oporność na amino- i karboksypenicyliny, a w wyniku nadekspresji, także na ureidopenicyliny, połączenia penicylin z inhibitorami oraz cefalosporyny I generacji i cefoperazon (cefalosporyna III generacji). W wyniku pojawiania się mutacji strukturalnych w sekwencjach genów kodujących te enzymy powstają  $\beta$ -laktamazy ESBL.

**ESBL** -  $\beta$ -laktamaza o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended-spectrum  $\beta$ -lactamase); enzymy ESBL pojawiły się u bakterii Gram-ujemnych w odpowiedzi na wprowadzenie do leczenia w latach 80. oksymino- $\beta$ -laktamów

### **(cefuroksym i cefalosporyny III generacji).**

ESBL to enzymy zdolne do hydrolizy wszystkich penicylin, cefalosporyn (oprócz cefamycyn) i monobaktamów. Znacząco hydrolizują oksyimino- $\beta$ -laktamy (z szybkością nie mniejszą niż 10% szybkości hydrolizy benzylopenicyliny). Aktywność większości tych enzymów hamowana jest *in vitro* przez kwas klawulanowy, sulbaktam i tazobaktam. Według podziału strukturalnego  $\beta$ -laktamaz należą one do klas A i D. ESBL występują głównie jako nabyte, kodowane plazmidowo  $\beta$ -laktamazy. Nabyte ESBL, zidentyfikowane po raz pierwszy w 1983 r., są obecnie źródłem poważnych problemów klinicznych i epidemiologicznych na całym świecie. Wytwarzane są przede wszystkim przez szpitalne szczepy pałeczek różnych gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*, choć w ostatnim okresie obserwuje się je także coraz częściej w szczepach wywołujących zakażenia pozaszpitalne, głównie u *E. coli*, ale także u patogenów typowych dla tego typu zakażeń - *Salmonella* i *Shigella*. Identyfikowane są również u niektórych pałeczek niefermentujących, zwłaszcza *P. aeruginosa* i *A. baumannii*. Liczba scharakteryzowanych nabytych ESBL ciągle rośnie. Obecnie znanych jest ponad 200 różnych wariantów tych enzymów, które ze względu na różnorodność strukturalną (pochodzenie ewolucyjne) zostały zaliczone do 11 rodzin.

### **ESBL z rodziny TEM - do tej rodziny należy większość znanych obecnie wariantów ESBL.**

ESBL z rodziny TEM pochodzą od  $\beta$ -laktamaz o szerokim spektrum substratowym TEM-1 i TEM-2. Jest to najbardziej zróżnicowana pod względem ilości rodzajów enzymów grupa ESBL w Polsce, niemniej jednak prawie w zupełnym zaniku (poniżej 1% wszystkich identyfikowanych ESBL).

### **ESBL z rodziny CTX-M - dominująca rodzina ESBL w Polsce (ponad 80% wszystkich identyfikowanych ESBL).**

Rodzina CTX-M wywodzi się od gatunkowo-specyficznych  $\beta$ -laktamaz niepatogennych bakterii z rodzaju *Kluyvera* (rodzina *Enterobacteriaceae*). ESBL należące do tej rodziny klasyfikuje się w obrębie pięciu podgrup. W Polsce występują

niemal wyłącznie enzymy z podgrupy CTX-M-1 i jest to przede wszystkim enzym CTX-M-3 oraz rzadziej - CTX-M-15.

W ciągu ostatniej dekady zaobserwowano gwałtowne rozprzestrzenianie się szczepów wytwarzających  $\beta$ -laktamazy z rodziny CTX-M i obecnie są one wykrywane na całym świecie. Odnotowano wiele epidemii wywołanych przez szczepy wytwarzające CTX-M, a wynika to m.in. z tego, że są one odporne na antybiotyki nie tylko należące do spektrum substratowego ESBL, ale do różnych grup terapeutycznych, przez co stosunkowo łatwo utrzymują się w środowisku szpitalnym. Epidemie klonalne mogą dotyczyć pojedynczych ośrodków medycznych, ale coraz częściej opisywane są przypadki takich epidemii obejmujących dany kraj. Ponadto, ostatnie badania donoszą o pandemicznym charakterze niektórych szczepów *E. coli* wytwarzających CTX-M-15, które wywoływały epidemie klonalne.

**IR** - oporność na inhibitory uwarunkowana mutacjami (ang. inhibitor resistance); nabyta cecha niektórych  $\beta$ -laktamaz klasy A.

**IRT** - oporna na inhibitory  $\beta$ -laktamaza z rodziny TEM (ang. inhibitor-resistant TEM  $\beta$ -lactamase).

IRT pojawiły się u bakterii Gram-ujemnych w odpowiedzi na wprowadzenie do leczenia inhibitorów  $\beta$ -laktamaz.

**CMT** -  $\beta$ -laktamaza z rodziny TEM zawierająca mutacje warunkujące aktywność ESBL i oporność na inhibitory (IR) (ang. complex-mutant  $\beta$ -lactamase).

**MBL** - metalo- $\beta$ -laktamaza (ang. metallo- $\beta$ -lactamase); enzymy te są odpowiedzią bakterii na wprowadzenie do leczenia kolejnej grupy  $\beta$ -laktamów, tzw. karbapenemów.

MBL wykazują aktywność wobec penicylin, cefalosporyn i karbapenemów, przez co ich spektrum substratowe należy określić jako bardzo szerokie. Nabyte MBL występują przede wszystkim u pałeczek niefermentujących, zwłaszcza *P. aeruginosa* i

*A. baumannii*, ale także coraz częściej identyfikuje się je u pałeczek różnych gatunków z rodziny *Enterobacteriaceae*.

**CHDL** -  $\beta$ -laktamaza klasy D zdolna do hydrolizy karbapenemów (ang. carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamase).

**KPC** -  $\beta$ -laktamaza klasy A zdolna do hydrolizy karbapenemów (ang. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase).

KPC są to  $\beta$ -laktamazy określane mianem karbapenemaz, czyli enzymów zdolnych do hydrolizy karbapenemów, leków ostatniej szansy w leczeniu zakażeń wywołanych przez pałeczki Gram-ujemne. Karbapenemazy typu KPC po raz pierwszy zidentyfikowano w połowie lat 1990., a obecnie szczepy, które je wytwarzają (najczęściej *K. pneumoniae*) intensywnie rozprzestrzeniają się w USA i Izraelu. Pierwsze przypadki przeniesień lub niezależnych pojawień się tych szczepów odnotowano już m. in. we Francji, Wielkiej Brytanii, Grecji, krajach skandynawskich. W Polsce stanowią one ogromny problem epidemiologiczny i terapeutyczny. Zagrożenie związane z pojawieniem szczepu KPC<sup>+</sup> wynika z faktu, że drobnoustroje te bardzo często są odporne na wszystkie dostępne antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, a gen kodujący  $\beta$ -laktamazę KPC najczęściej zlokalizowany jest na transpozonie/plazmidzie.

#### **Piśmiennictwo:**

1. **Ambler, R. P., A. F. Coulson, J. M. Frere, J. M. Ghuysen, B. Joris, M. Forsman, R. C. Levesque, G. Tiraby, and S. G. Waley.** 1991. A standard numbering scheme for the class A  $\beta$ -lactamases. *Biochem J* **276** ( Pt 1): 269-70.
2. **Bush, K., G. A. Jacoby, and A. A. Medeiros.** 1995. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* **39**:1211-33.
3. **Jacoby, G. A., and K. Bush.** 2005.  $\beta$ -Lactam Resistance in the 21st Century. *Frontiers in Antimicrobials Resistance* pod redakcją D. GWhite, .M. N. Alekshun , P. F. Mcdermott, S. B. Levy 53-65.

4. **Livermore, D. M.** 1995.  $\beta$ -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* **8**:557-84.
5. **Livermore, D. M., and J. D. Williams.** 1996.  $\beta$ -Lactams: Mode of Action and Mechanism of Bacterial Resistance. *Antibiotics in Laboratory Medicine* pod redakcją V. Lorian **4**:502-578.
6. **Gniadkowski, M.** 2001. Evolution and epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* **7**:597-608.
7. **Gniadkowski, M.** 2008. Evolution of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases by mutation. *Clin Microbiol Infect* **14 Suppl 1**:11-32.
8. **Medeiros, A. A.** 1997. Evolution and dissemination of  $\beta$ -lactamases accelerated by generations of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* **24 Suppl 1**:S19-45.
9. **Poirel, L., J. D. Pitout, and P. Nordmann.** 2007. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* **2**:501-12.

Opracowanie:

Dr Anna Baraniak

Zakład Mikrobiologii Molekularnej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie