

učini kot kemikalije in večini, ne smemo jih uporabljati za virusne okužbe, ne smemo uporabljati antibiotikov širokega spektra, kadar imamo na voljo antibiotike ožjega spektra, našteje Helena Ribič in doda, da ob pojavu zelo odpornih bakterij v zdravstveni ustanovi sledi izolacija bolnika z doslednim upoštevanjem vseh higienskih predpisov, predvsem razkuževanja vseh površin in instrumentov. »Bakterije se ves čas borijo za preživetje. Seveda se tudi pri njih pojavljajo spontane mutacije, so pa te pogosto predvsem odgovor na stik z antibiotikom. Selekcioniirajo se namreč tiste, ki so odporne. Z jemanjem antibiotikov občutljive bakterije uničimo, ostanejo in razmnožujejo pa se odporne bakterije. Uporaba antibiotikov je nujna, vendar jo lahko omejimo oziroma racionaliziramo, zato je tako pomembno izobraževanje tako strokovne kot laične javnosti.«

**Prvi antibiotik je bil odkrit leta 1928, sredi stoletja so prišli v množično uporabo, devetdeset let kasneje pa se soočamo z možnostjo prihodnosti brez učinkovitih zdravil za bakterijske okužbe.**

#### Od Fleminga do slovenskega izuma

Leta 1928 je Alexander Fleming po srečnem naključju oziroma zaradi malomarnosti odkril penicilin v svojem laboratoriju v londonski bolnišnici St. Mary, potem ko se je vrnil z dopusta. Sredi stoletja se je začela zlata doba antibiotikov, devetdeset let kasneje pa se soočamo z možnostjo prihodnosti brez učinkovitih zdravil za bakterijske okužbe, kar bi pomenilo, da se lahko poslovimo od presaditev organov, kemoterapij in cele vrste drugih medicinskih postopkov.

Po ocenah Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje okužb (ECDC) proti antibiotikom odporne bakterije v državah Evropske unije in Evropskega gospodarskega prostora vsako leto povzročijo več kot 670.000 okužb in 33.000 smrtnih primerov, ki so neposredna posledica okužb s temi bakterijami. V Sloveniji odporne bakterije na leto povzročijo več kot 2200 okužb, 96 ljudi zaradi njih umre. Breme okužb z odpornimi bakterijami, merjeno v izgubljenih letih zdravega življenja, je v Evropski uniji skoraj tako veliko kot skupno breme zaradi treh, do pandemije novega koronavirusa najpogostejših okužb: gripe, tuberkuloze in okužbe z virusom HIV, navaja Helena Ribič.

Problematika je torej navdse resna, toda pot do novih antibiotikov ni preprosta. Znanstveniki sicer vedo, kako narediti kemikalije, ki uničujejo bakterije, a žal so pogosto te kemikalije toksične tudi za naš organizem, nato sledijo še večletni

#### dr. Marko Anderluh



postopki kliničnega testiranja. Na začetku poti do novih zdravilnih učinkovin je tudi mednarodna skupina raziskovalcev pod vodstvom dr. Marka Anderluha s Fakultete za farmacijo in dr. Nikole Minovskega s Kemijskega inštituta. Sintetizirali so nove molekule, ki pomenijo preboj pri zdravljenju okužb s superodpornimi bakterijami.

Njihov glavni dosežek je razvoj novih zaviralcev bakterijskih topoizomeraz (NBTI) z inovativnim delom molekule, pojasnjuje Marko Anderluh: »Protibakterijske učinkovine smo načrtovali, tako da v našem primeru lahko govorimo o izumu. Razred učinkovin ni povsem nov, saj podobne molekule že obstajajo in jih že testirajo, toda naša spojina vsebuje inovativni del in je najmočnejša do zdaj narejena. Je približno stokrat močnejša od gepotidacina, eksperimentalnega antibiotika iz istega razreda. Na različne seve bakterije MRSA (ta je ena najbolj znanih superodpornih bakterij – proti metilinu odporni *Staphylococcus aureus*) deluje približno stokrat učinkoviteje od gepotidacina. Pojasnili smo mehanizem delovanja teh spojin: kako se vežejo z encimom DNA-giraza, ki uravnava, kako je DNK zvitva v bakterijski celici. Na osnovi tega bakterijska celica preživi oziroma se lahko razmnožuje. Mi smo nedvoumno potrdili, kako spojina zavira delovanje tega encima.«

Izum, ki so ga tudi patentirali, najbolj deluje proti grampozitivnim bakterijam, torej proti bakteriji MRSA, pa tudi proti nekaterim gramnegativnim bakterijam in bakterijam, ki so problematične v veterini. »V testiranje smo vključili okoli 40 bakterij, deluje pa še proti nekaterim drugim, o čemer bomo pisali v prihodnjih znanstvenih člankih. Če sem konkreten: molekula je uspešna proti petim tipom bakterije MRSA, to so *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* in *Campylobacter jejuni*. Zanimivo je, da spojine delujejo tudi proti mikobakterijam, to so povzročitelji tuberkuloze, in to precej učinkovito,« pravi profesor.

#### V iskanju partnerja za testiranje

Že od leta 2005 se na Fakulteti za farmacijo intenzivno ukvarjajo s protibakterijskimi učinkovinami v okviru več evropskih in domačih projektov, leta 2017 pa so se konkretnije usmerili v bakterijske patogene, ki jih je Svetovna zdravstvena organizacija uvrstila na seznam tistih, za katere nujno potrebujemo nove zdravilne učinkovine. »Vendar to, kar imamo zdaj, še ni zdravilna učinkovina. Potrebna je še vrsta testiranja, da ne bo lažnega upanja, saj smo v začetni fazi odkrivanja zdravilnih učinkovin. Za zdaj imamo na mizi osnovo, ki ima potrjeno dobro protibakterijsko delovanje. A hkrati vemo,



*Z jemanjem antibiotikov občutljive bakterije uničimo, ostanejo in razmnožujejo pa se odporne bakterije.*

**Helena Ribič**



da obstajajo težave s toksičnostjo za človeško telo, kar že optimiziramo. Za vsako takšno protibakterijsko spojino potrebujemo ustrezno terapevtsko okno – to je razlika med koncentracijo, ki deluje na bakterije, in koncentracijo, ki deluje toksično. Trenutno povečujemo to okno, toda za zdaj je še vse na laboratorijski ravni,« je jasen dr. Anderluh.

Vsekakor bo za komercializacijo izuma potrebno sodelovanje z velikimi farmacevtskimi podjetji, ki imajo dovolj sredstev za vsa testiranja. Sama raziskovalna skupina pa glede spojin trenutno prou-

**Znanstveniki znajo narediti kemikalije, ki uničujejo bakterije, a žal so pogosto prav te kemikalije toksične tudi za naš organizem.**

čuje oziroma razširja spekter delovanja, še pojasnjuje. »Malenkost bolj smo se v projektu usmerili na širokospektralno delovanje, spet v drugih projektih, ki jih imamo, izdelujemo bolj specifične učinkovine. V prebavilih je več bakterij, kot je celic v telesu, kar pomeni, da smo v veliki simbiozi in vsi antibiotiki vplivajo na našo črevesno floro. Širšega spektra je antibiotik, več bakterij pobije – tudi dobrih. Širokospektralni antibiotiki so dobri, ko zdravimo zelo akutno fazo infekcije oziroma pri sistemskih okužbah. Pri okužbah prebavnega trakta so zaže-

- oziroma na priporočilo zdravnika.
- Skrbno upoštevamo velikost in število odmerkov.
- Zdravljenja ne prekinemo, niti ko se počutje izboljša.
- Ostanek antibiotikov vrnemo v lekarno.

kod povečala odpornost bakterij, ki povzročajo okužbe pri ljudeh. Dober primer so proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE). V množični vzreji se je namreč veliko uporabljal avoparcin (v EU je zdaj že več let prepovedan), in sicer kot pospeševalec rasti piščancev, prašičev in goveda. Problem je, da je avoparcin strukturno zelo podoben vankomicinu, ki pa je pomemben antibiotik za zdravljenje hudih okužb pri ljudeh,« navede primer sogovornica iz NLZOH.

V boju proti superodpornim bakterijam lahko veliko storimo tudi sami. »Vsekakor je ključno, da antibiotike jemljemo le, če nam jih predpiše zdravnik, in ne, če nam jih je dala sosed. Dosledno je treba upoštevati velikost in število odmerkov, predvsem pa trajanje zdravljenja. Terapije namreč ne smemo prekiniti, takoj ko se počutimo bolje, kajti ravno to lahko vodi v obstoj in nadaljnjo razmnoževanje odpornih patogenov. Če nam antibiotiki ostanejo, jih je nujno treba vrniti v lekarno, ne smemo jih zavreči v smeti ali pa jih prihraniti za morebitne kasnejše potrebe,« našteva Helena Ribič. Poudarja še, da si z jemanjem nepredpisanih antibiotikov pravzaprav škodujemo, saj lahko vplivamo na normalno prisotne, za nas neškodljive ali celo koristne bakterije.

Poleg manjše uporabe antibiotikov in iskanja novih mehanizmov delovanja zdravilnih učinkovin je pomemben ukrep tudi kolobarjenje z antibiotiki, dodaja Marko Anderluh. Izkazalo se je, da bakterije po določenem času brez uporabe antibiotika znova postanejo občutljive zanj.

#### Bakterijska pandemija?

Lani je svet obkrožil nov koronavirus, ki je povzročil pandemijo. Nam lahko takšno neprijetno presenečenje pripravijo tudi bakterije? »Pandemija takšnih razsežnosti, kakšno imamo pri virusu sars-cov-2, je pri bakterijah manj verjetna. Glavni razlog je drugačen način širjenja. Aktualni koronavirus ali virusi gripe se širijo kapljično in tako se lahko širijo hitro in obsežno,« pojasnjuje Helena Ribič.

Marko Anderluh še poudarja, da znamo zaradi napredka farmacije in higienskih standardov patogene bakterije razmeroma dobro obvladati. »Vseskozi smo v boju z bakterijami, vendar večinoma ni tako hudih izbruhov, kakršni so virusne epidemije. Imamo namreč bistveno več zdravil, ki delujejo proti bakterijam, v primerjavi z virusi, tako da slika je nekoliko boljša, a se zavedamo, da so nekateri sevi zelo problematični za javno zdravje.«

*Avtorica je zaposlena v Delovnici.*