

Tetraciklinski antibiotik nove generacije učinkovit proti večkratno odpornim bakterijam

Hrvoje Petković

Odlični v znanosti – biotehnika, 24. 11. 2016, Kavarna Union

Lešnik, U, Lukežič, T, Podgoršek, A, Horvat, J, Polak, T, Šala, M, Jenko, B, Harmrolfs, K, Ocampo-Sosa, A, Martínez, L, Herron, PR., Fujs, Š, Kosec, G, Hunter, IS., Müller, R, Petković, H. (2015). Construction of a new class of tetracycline lead-structure with potent antibacterial activity using biosynthetic engineering. *Angew Chem Int Ed Engl.* 23;54(13):3937-40.

MEDNARODNI KONZORCIJ:

1. Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani



2. Acies Bio d.o.o., Ljubljana



3. Helmholtz-Institute for Pharmaceutical Research Saarland, Saarbrücken, Nemčija

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland



4. Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, Španija

5. Kemijski inštitut, Ljubljana

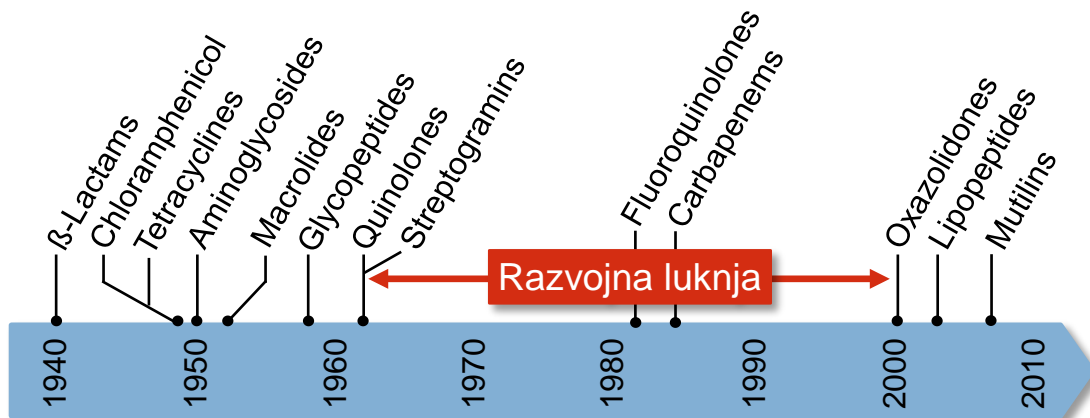


National Institute of Chemistry Slovenia

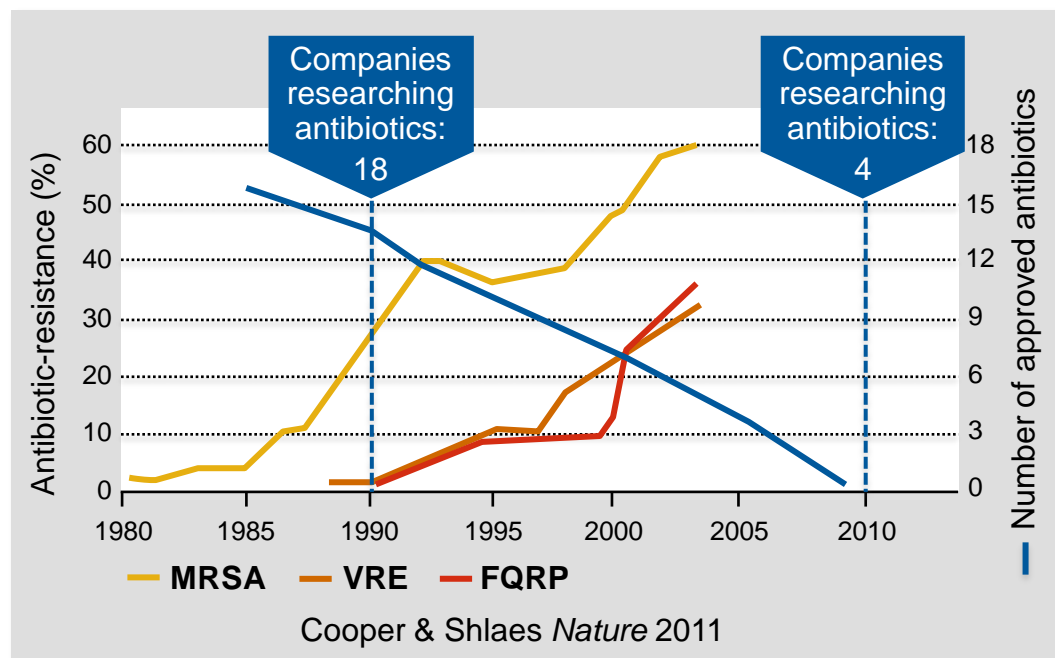
6. University of Strathclyde, Glasgow, Škotska



Zastoj v razvoju novih antibiotikov!



- Zelo nizko število novih antibiotikov v razvoju
- Večina antibiotikov pripada v iste skupine (klase)



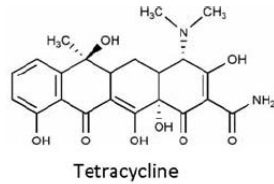
- Odpornost na antibiotike postaja ključen problem
- Farmacevtska industrija ne kaže dovolj velikega interesa
- **Velika potreba po "inovativnih" antibiotikih (nove klase)**

Kelokardin – nenavadni tetraciklinski antibiotik

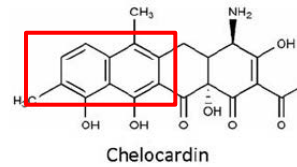
Kelokardin ima ključne zelene lastnosti potencialnega novega antibiotika:

- Nov mehanizem delovanja, ki ni značilen za tetraciklinske antibiotike
- Baktericidno delovanje
- Bolj planaren kot tipični tetraciklini, zaradi aromatiziranega obroča C

A

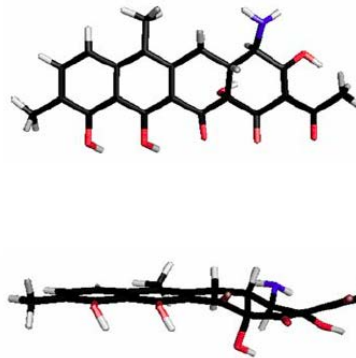
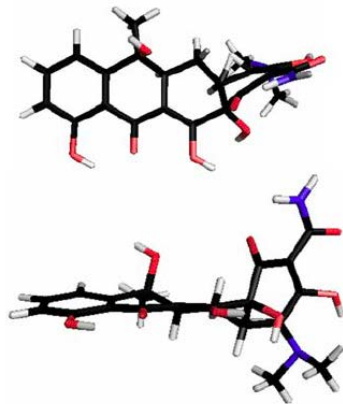


B

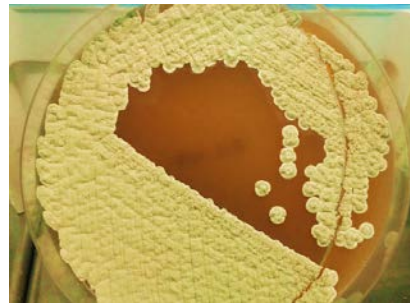


Medicinsko pomemben antibiotik oksitetraciklin (B)

Struktura "atipičnega" tetraciklinskega antibiotika kelokradina (B)



Bottom View
90°



V 1970-ih ga je odkrilo farmacevtsko podjetje Abbott

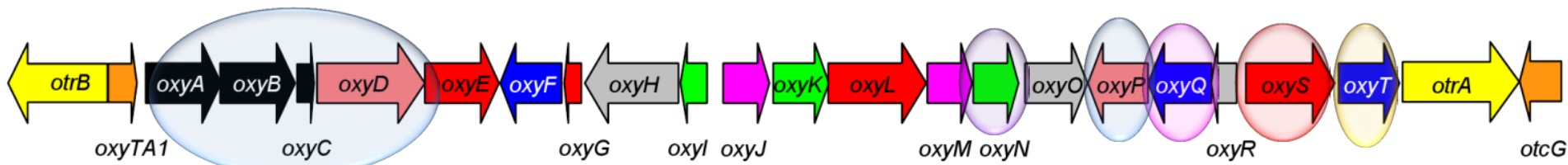
V 1970-ih letih potekal klinični test na kelokardinu za zdravljenje urinarnih infekcij: 12 pacientov

Rezultati zdravljenja obetavni, vendar Abbott ni nadaljeval!?

Streptomyces rimosus

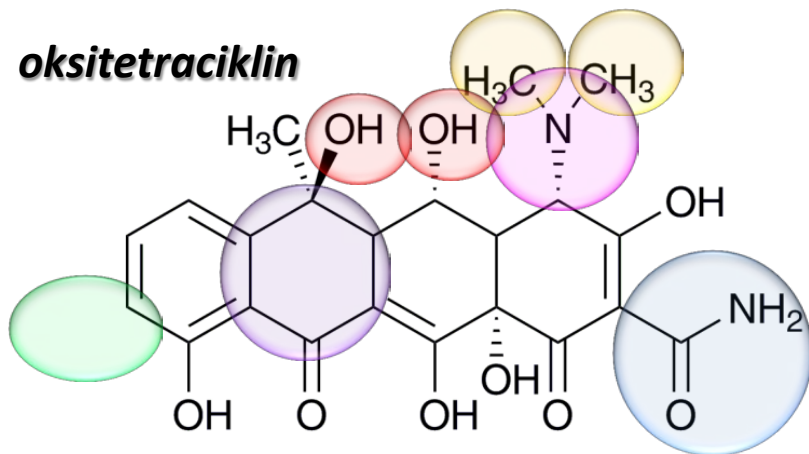
Amycolatopsis sulphurea

Pristopi biosinteznega inženirstva za pripravo novih TC analogov

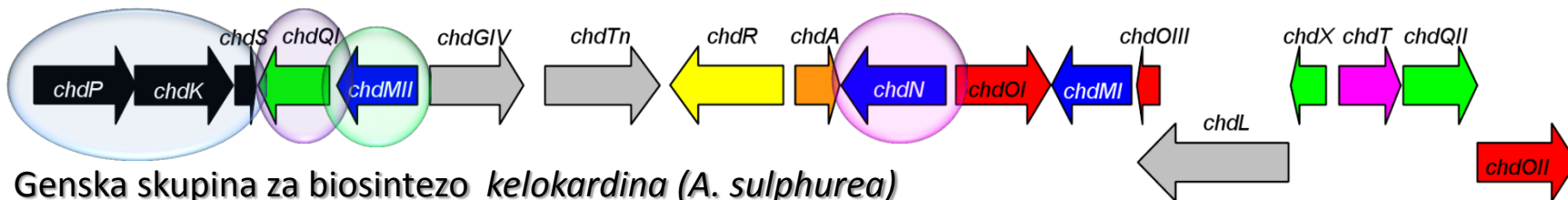
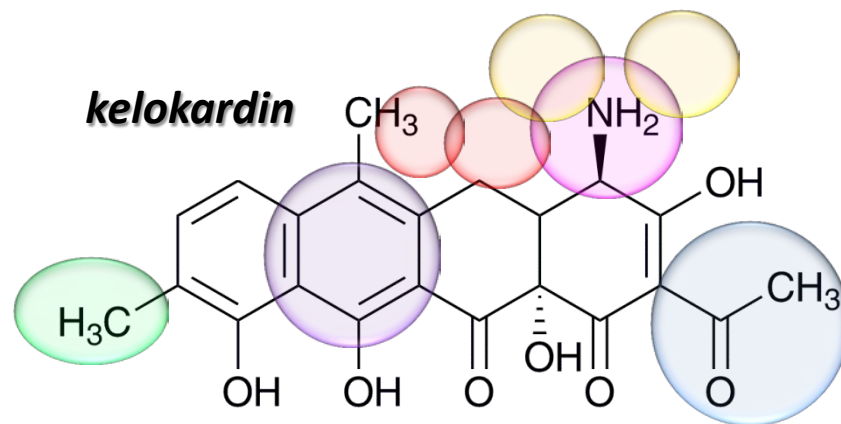


Genska skupina za biosintezo oksitetraciklina (*S. rimosus*)

oksitetraciklin



kelokardin



Genska skupina za biosintezo kelokardina (*A. sulphurea*)

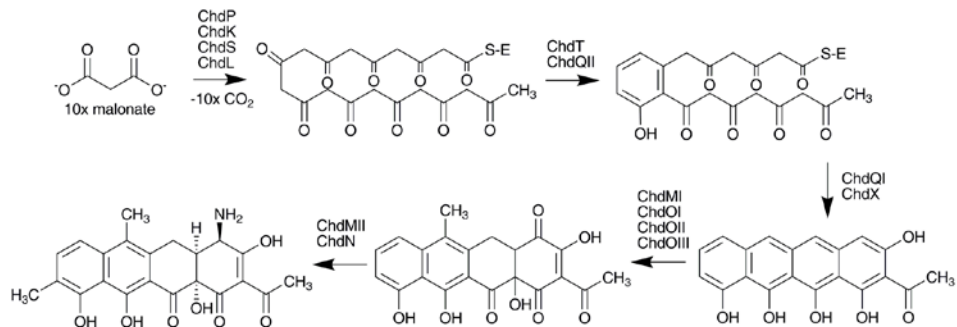
Raziskovalna skupina Biotehniške fakultete klonirala

gensko skupin za biosintezo kelokardina:

Lukežič et al., *Microbiology*. 2013, 59:2524-32

EP2154150 (A1) EP2154249 (A1) US8361777 (B2)

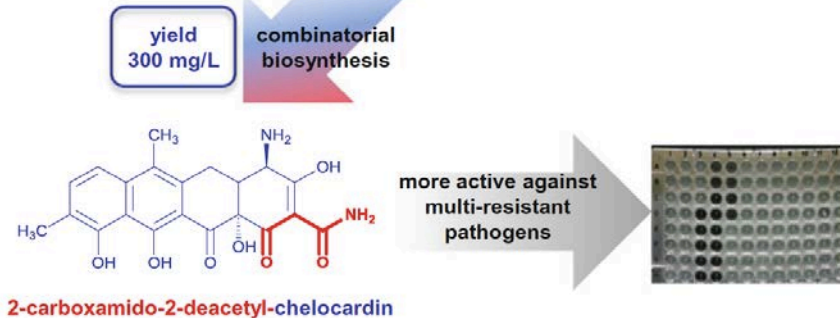
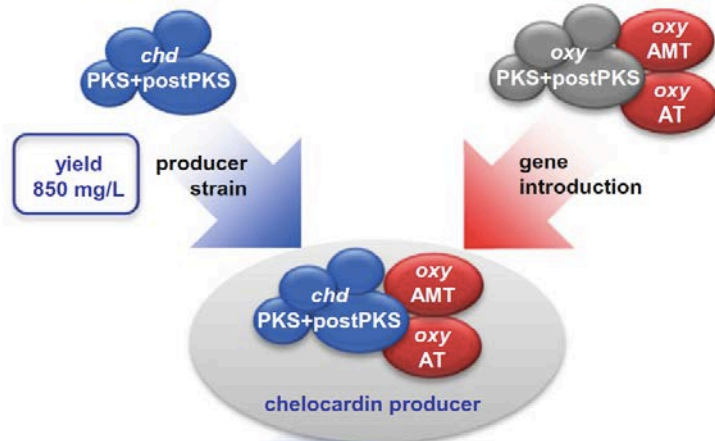
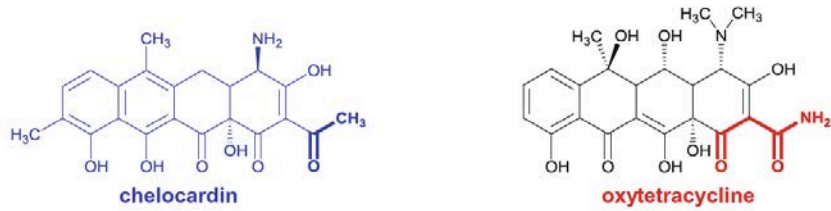
(IL: v lasti UL, licencirano Acies Bio d.o.o.)



Pristopi biosinteznega inženirstva za pripravo novih TC analogov



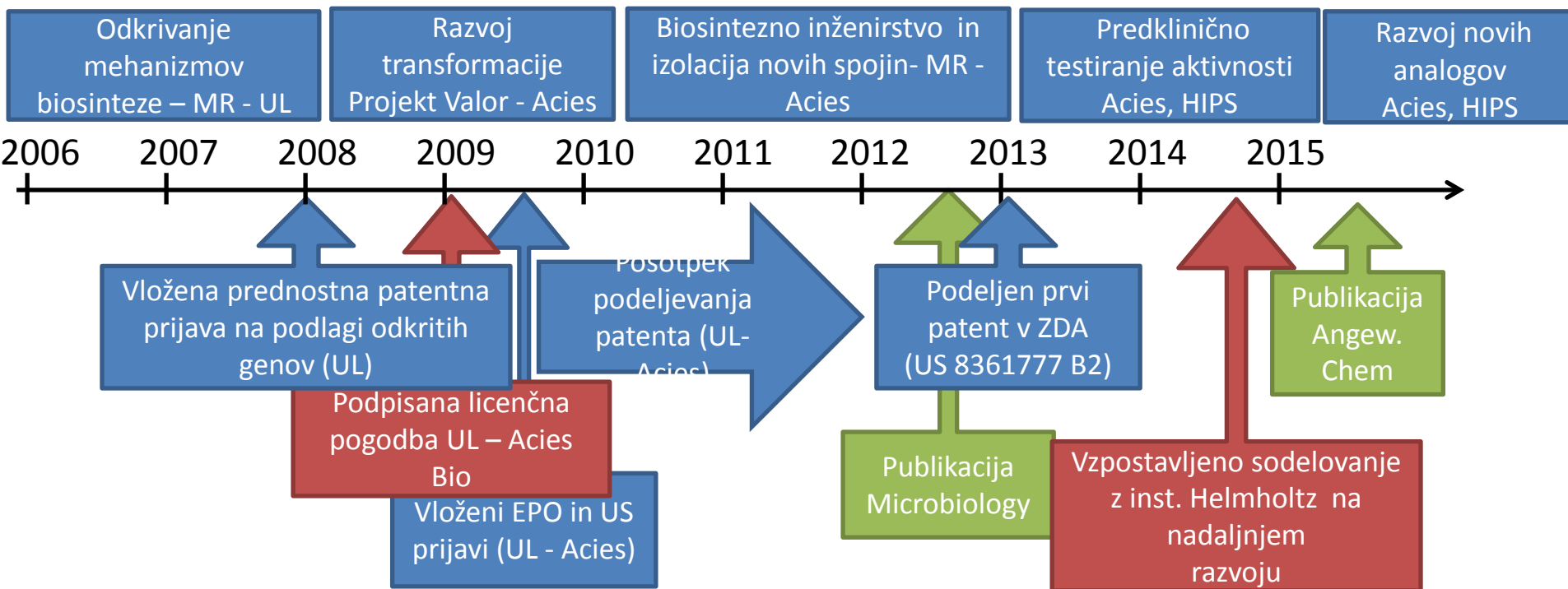
- 2 - 4 x višja aktivnost MIC₉₀ (v primerjavi s kelokardinom – CHD)
- Analog aktiven proti *Pseudomonas aeruginosa* (CHD – ni aktiven proti *P. aeruginosa*)
- nova TC matrica z zelo visoko aktivnostjo, ki jo sedaj še izboljšujemo
- zelo težko je razviti odporne patogene proti CHCHD v laboratoriju!



Izbrani večkratno odporni patogeni na katere praktično več ne delujejo nobeni antibiotiki:

Strain	Compound	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	CHD	8
	CDCHD	2
<i>K. pneumoniae</i>	CHD	16
	CDCHD	4
<i>E. cloacae</i>	CHD	4
	CDCHD	2
<i>A. baumannii</i>	CHD	16
	CDCHD	16
<i>P. aeruginosa</i>	CHD	>64
	CDCHD	32
<i>S. aureus</i> MR	CHD	4
	CDCHD	4
<i>E. faecium</i>	CHD	8
	CDCHD	2
All organisms	CHD	16
	CDCHD	8

Ključni koraki razvoja in zaščite IL pri programu analogov kelokardina



FINANČNA PODPORA:

ARRS (Mladi raziskovalec, dr. Urška Lešnik)
SPIRIT (Mladi raziskovalec, dr. Tadeja Lukežič)
VALOR: Sredstva TIA/EU

Največje finančno breme nosita AciesBio d.o.o. in
Helmholtz / HIPS
Direktor: prof. dr. Rolf Muller

Hvala za pozornost!!

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland