



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla

32

.Yıl

Antikor Antibiyotik Konjugatları (AAC)

Dr. Şafak Göktaş

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Gelişim Tıp Laboratuvarları

16.03.2019

Sunum Planı

- Antibiyotiklerden Önce Yaşam,
- Antibiyotiklere Direnci,
- Yeni Antibiyotiklerin Üretimi,
- Antikor Antibiyotik Konjugatları

Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus

Laura S. Weyrich¹, Sebastian Duchene², Julien Soubrier¹, Luis Arriola¹, Bastien Llamas¹, James Breen¹, Alan G. Morris³, Kurt W. Alt^{4,5,6,7}, David Caramelli⁸, Veit Dresely^{5,6}, Milly Farrell⁹, Andrew G. Farrer¹, Michael Francken¹⁰, Neville Gully¹¹, Wolfgang Haak¹, Karen Hardy^{12,13}, Katerina Harvati¹⁰, Petra Held¹⁴, Edward C. Holmes², John Kaidonis¹¹, Carles Lalueza-Fox¹⁵, Marco de la Rasilla¹⁶, Antonio Rosas¹⁷, Patrick Semal¹⁸, Arkadiusz Soltysiak¹⁹, Grant Townsend¹¹, Donatella Usai²⁰, Joachim Wahl²¹, Daniel H. Huson²², Keith Dobney^{23,24,25} & Alan Cooper¹

Recent genomic data have revealed multiple interactions between Neanderthals and modern humans¹, but there is currently little genetic evidence regarding Neanderthal behaviour, diet, or disease. Here we describe the shotgun-sequencing of ancient DNA from five specimens of Neanderthal calcified dental plaque (calculus) and the characterization of regional differences in Neanderthal ecology. At Spy cave, Belgium, Neanderthal diet was heavily meat based and included woolly rhinoceros and wild sheep (mouflon), characteristic of a steppe environment. In contrast, no meat was detected in the diet of Neanderthals from El Sidrón cave, Spain, and dietary components of mushrooms, pine nuts, and moss reflected forest gathering^{2,3}. Differences in diet were also linked to an overall shift in the oral bacterial community (microbiota) and suggested that meat consumption contributed to substantial variation within Neanderthal microbiota. Evidence for self-medication was detected in an El Sidrón Neanderthal with a dental abscess⁴ and a chronic gastrointestinal pathogen (*Enterocytozoon bieneusi*). Metagenomic data from this individual also contained a nearly complete genome of the archaeal commensal *Methanobrevibacter oralis* (10.2× depth

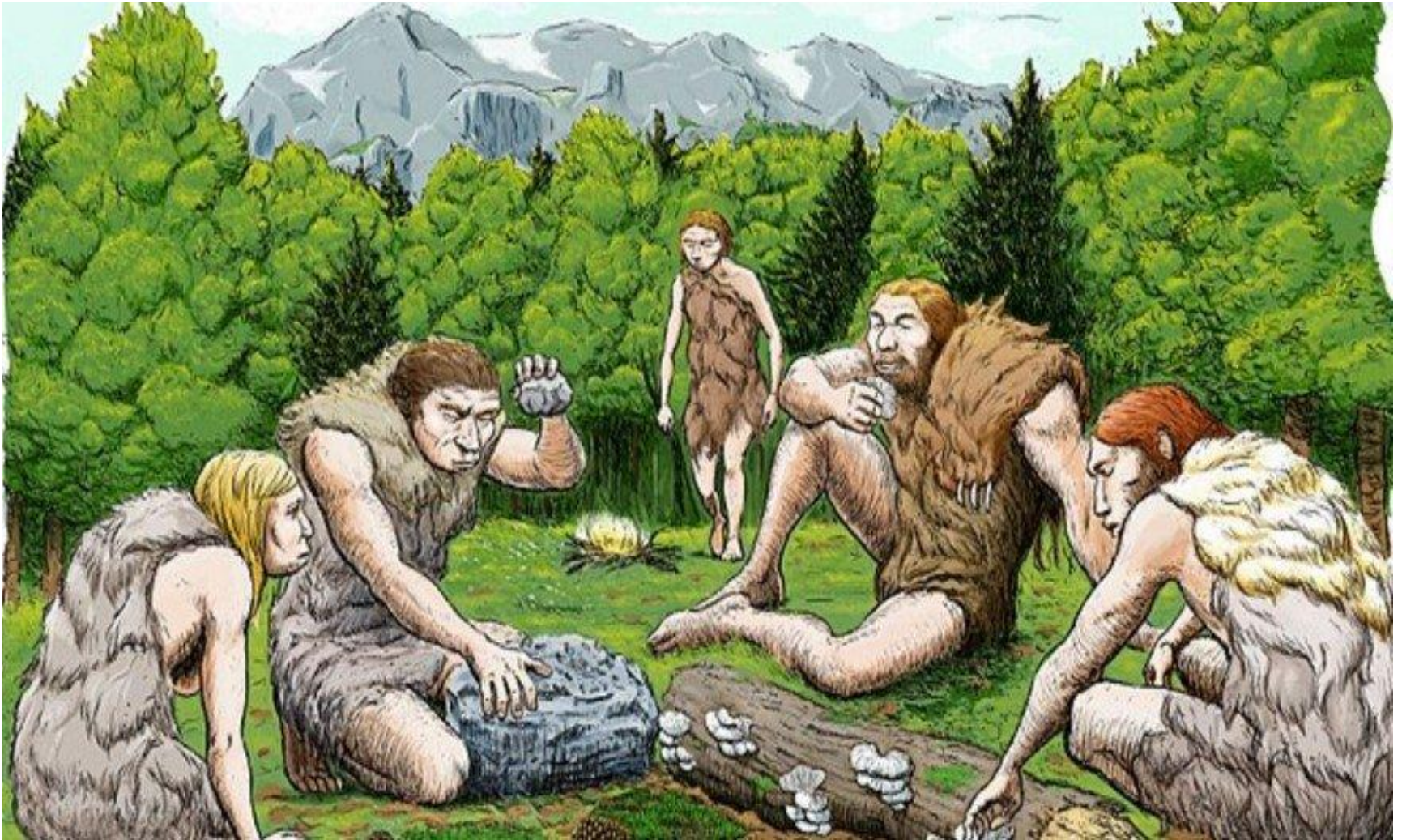
purposes⁸. As a result, Neanderthal diet remains a topic of considerable debate, with limited data on the specific animals and plants directly consumed or the potential effects on Neanderthal health and disease.

Although genomic studies continue to reveal evidence of interbreeding between anatomically modern humans and Neanderthals across Eurasia⁹, little is known about the health consequences of these interactions. The genetic analysis of Neanderthal dental calculus represents an opportunity to examine this issue and to reconstruct Neanderthal diet, behaviour, and disease¹⁰. Here, we report the first genetic analysis of dental calculus from five Neanderthals (two individuals from El Sidrón cave in Spain; two individuals from Spy cave in Belgium; and one individual from Breuil Grotta in Italy) and compare these data to a historic wild-caught chimpanzee ($n = 1$) and modern human ($n = 1$), as well as to low coverage sequencing of calculus from a wide-range of ancient humans (Supplementary Table 1). To provide increased resolution of the diseases that may have affected Neanderthals, we also deeply sequenced (>147 million reads) dental calculus from the best-preserved Neanderthal, El Sidrón 1, which suffered from a dental abscess⁴.



- El Sidron mağarasında bulunan üst çene,
- Maksilla, 1.- 2. molar diş, apse izi, DNA sekans analizi,
- Oyukta, **asetil salisilik asit**, kavak, aspirin
- Apse çevresinde, kalıplaşmış bitki örtüsü, **Penisilium fungus**, doğal bir antibiyotik
- Tesadüf olabilir mi?

Neanderthaller bizden 50 bin yıl önce antibiyotikleri keşfetmiş



Buz adam Ötzi



NATURE | NEWS



Iceman's DNA reveals health risks and relations

Ötzi's genome hints at heart disease, bacterial infection and common ancestry with modern-day Sardinians.

Ewen Callaway

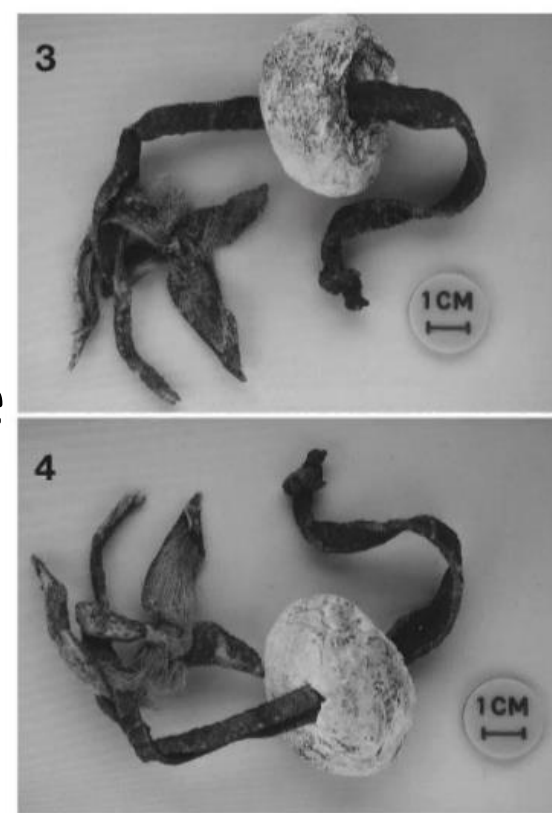
28 February 2012

[Rights & Permissions](#)



Buz adam Ötzi

- 1991, Alp buzulları, 5.300 yıl önce
- Rektumunda **mantar kalıntıları**
- Pelvisten, **DNA sekans analizi**,
- Kemerine 3 çeşit mantar
- [Piptoporus betulinus](#) - Huş mantarı
- [Fomes fomentarius](#) - Kav mantarı
- Ice man fungus = Buz adam mantarı



- Anadolu' da **beyaz peynirdeki küf**,
- **Penicilum notatum** isimli yeşil küf mantarı,
- **Yörükler**, Yaraların iyileştirilmesinde,
- Antibiyotiklerin Anadolu' daki çok eski zamanlardan beri kullanıldığı



LECHUGUILLA MAĞARASI, ABD



Format: Abstract ▾

Send to ▾

Full text links



Save items

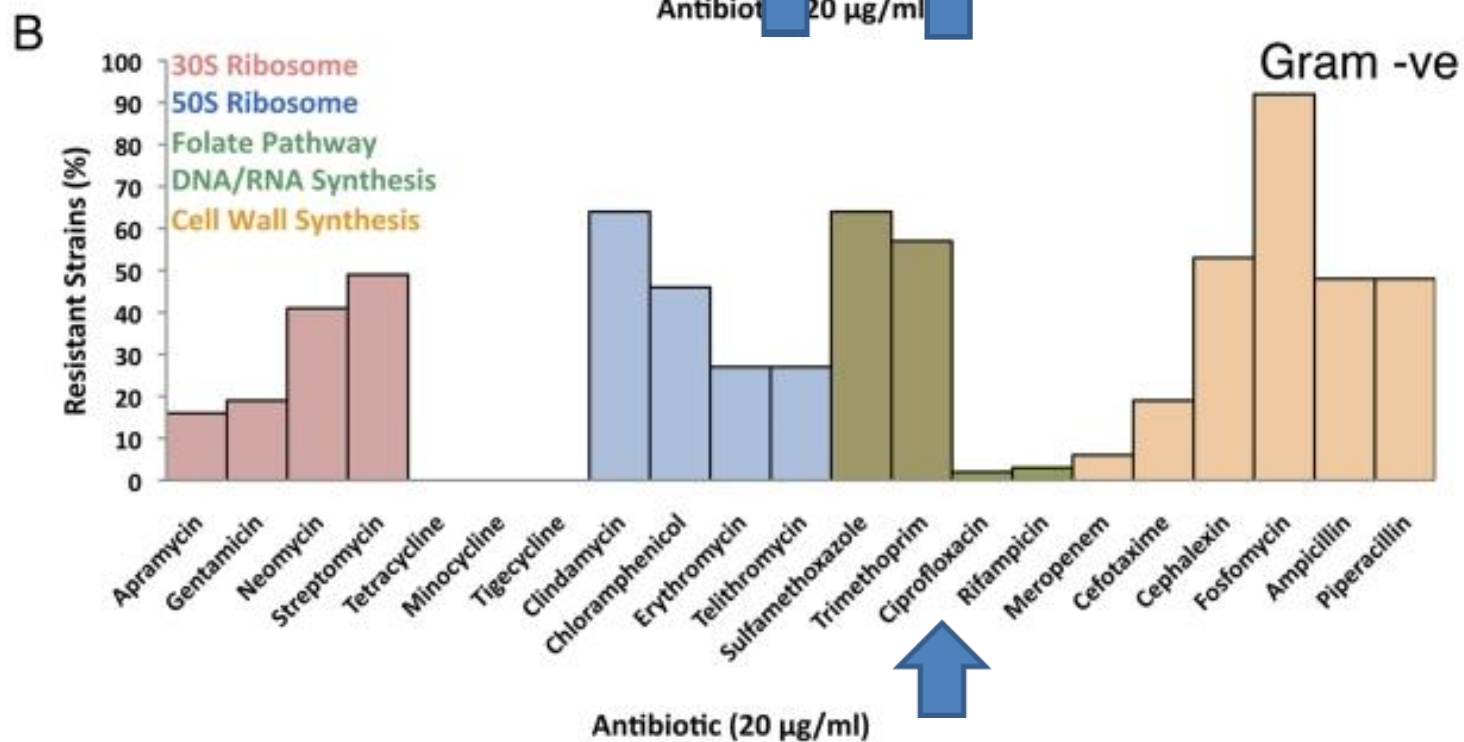
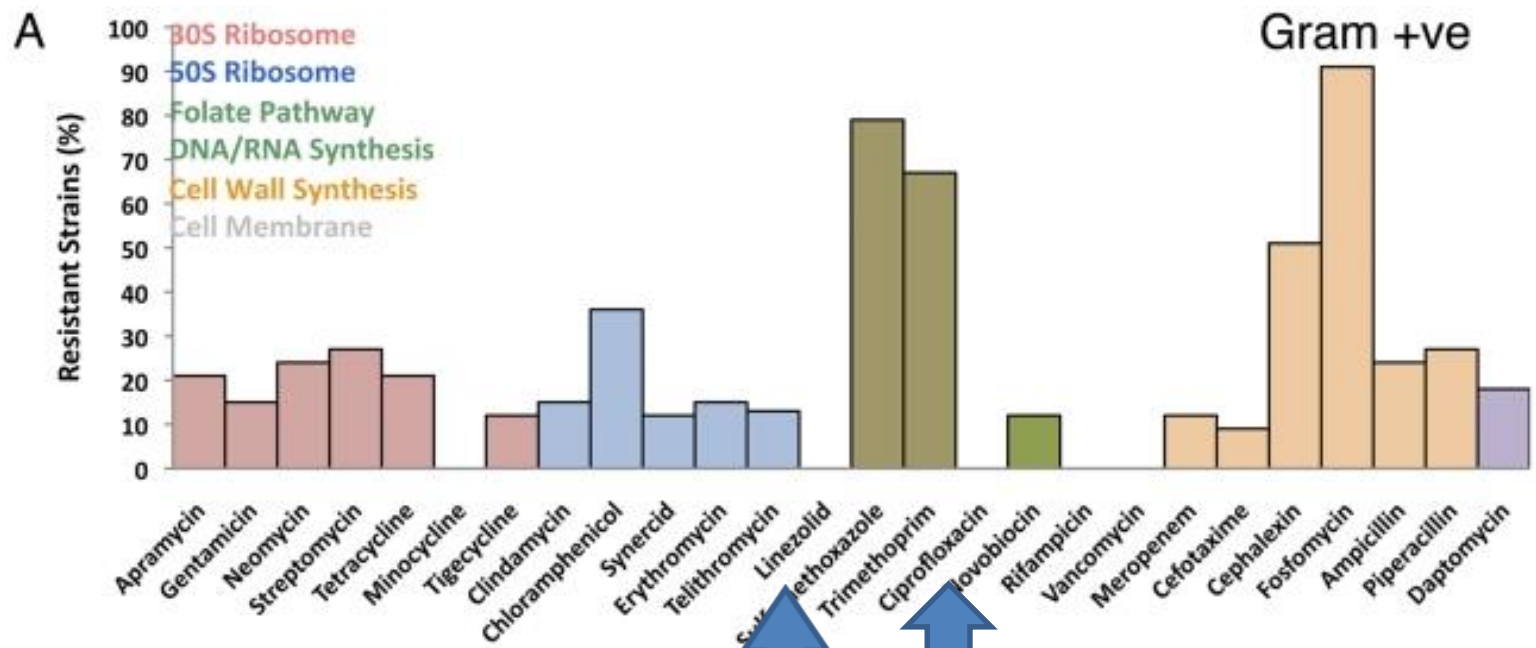
PLoS One. 2012;7(4):e34953. doi: 10.1371/journal.pone.0034953. Epub 2012 Apr 11.

Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome.Bhullar K¹, Waglehner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA, Wright GD.

Author information

We surveyed the antibiotic susceptibility of 93 bacterial strains isolated from Lechuguilla Cave. This was a genetically diverse collection of oligotrophic organisms ([Figure S1](#)), highly adapted to survive in a nutrient limited environment [22]. Like surface organisms [11], the majority of these strains were multidrug resistant indicating that antibiotic resistance is a common and widespread phenotype in pristine, unimpacted environments; however, there are differences in the pattern of resistance. For example, we measured little resistance to the synthetic antibiotics ciprofloxacin and linezolid, while resistance to natural product antibiotics was more prevalent. Unlike surface bacteria, we also detected very little resistance to tetracycline, glycopeptide (vancomycin), rifamycin (rifampicin) and lipopeptide (daptomycin) natural product antibiotics. There are several possible reasons for these differences. First, this survey includes

resistant bacteria harbored a multidrug kinase encoding gene and characterization of its product revealed it to be related to a known family of kinases circulating in modern drug resistant pathogens. The implications of this study are significant to our understanding of the prevalence of resistance, even in microbiomes isolated from human use of antibiotics. This supports a growing understanding that antibiotic resistance is natural, ancient, and hard wired in the microbial pangenome.



Antibiyotğin keşfinden önce hayat nasıldı?

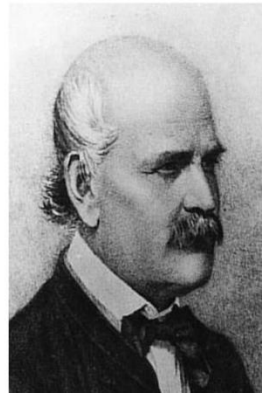


Ignaz Semmelweis (1850)

Observed that women in the maternity wards died of childbed fever. He proposed that it was caused by doctors doing autopsies on the deceased women and then carrying the disease causing agent to healthy women who were in labor.

His solution: Wash your hands before delivering babies!

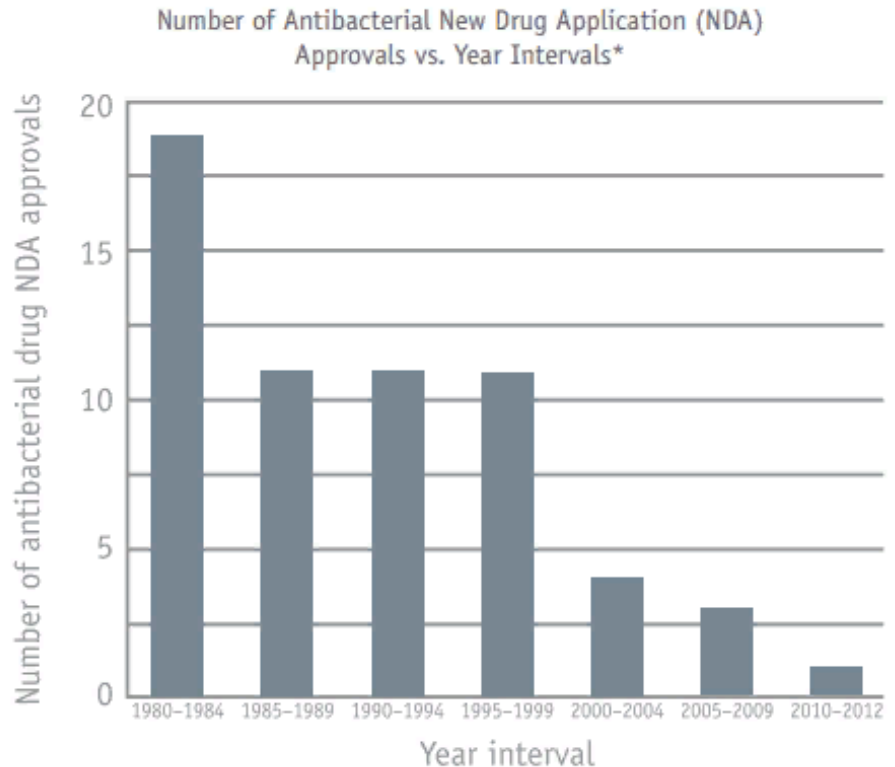
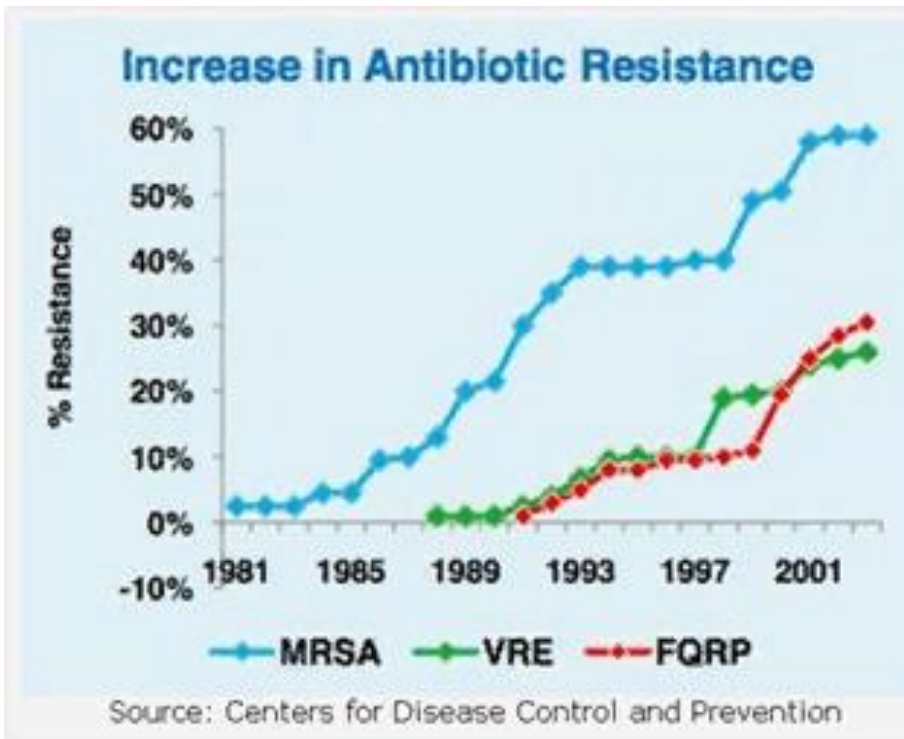
*The Germ Theory did not exist at this time

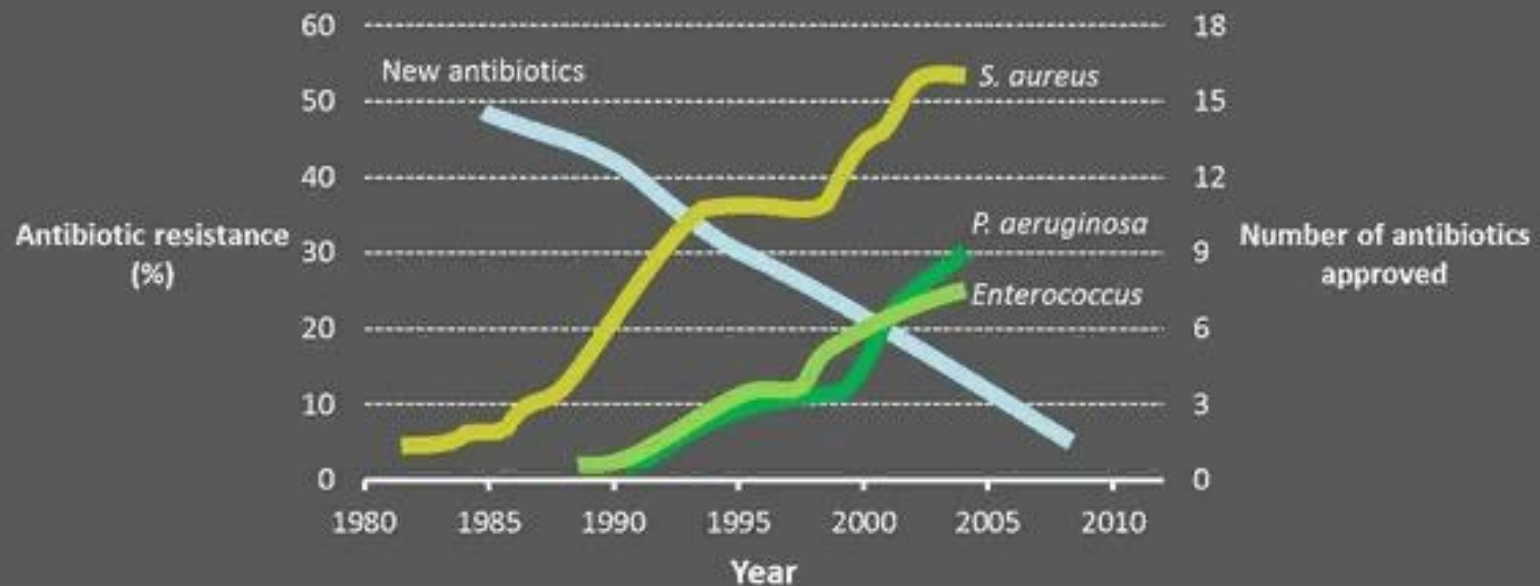


Antibiyotikler ve Yaşam Beklentisi

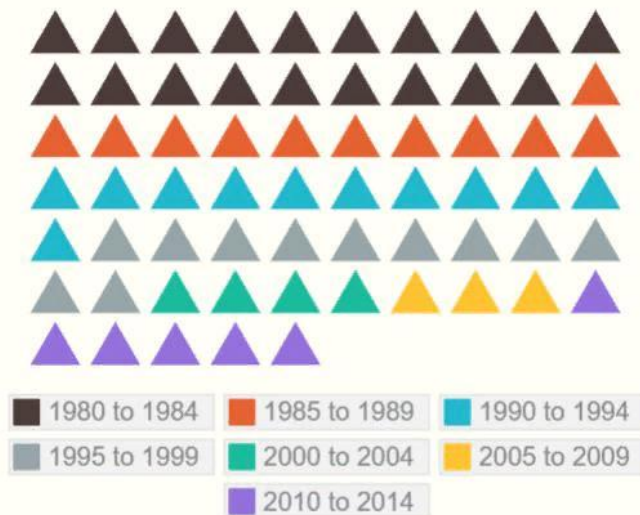


Neden Yeni Antibiyotiklere İhtiyacımız Var?





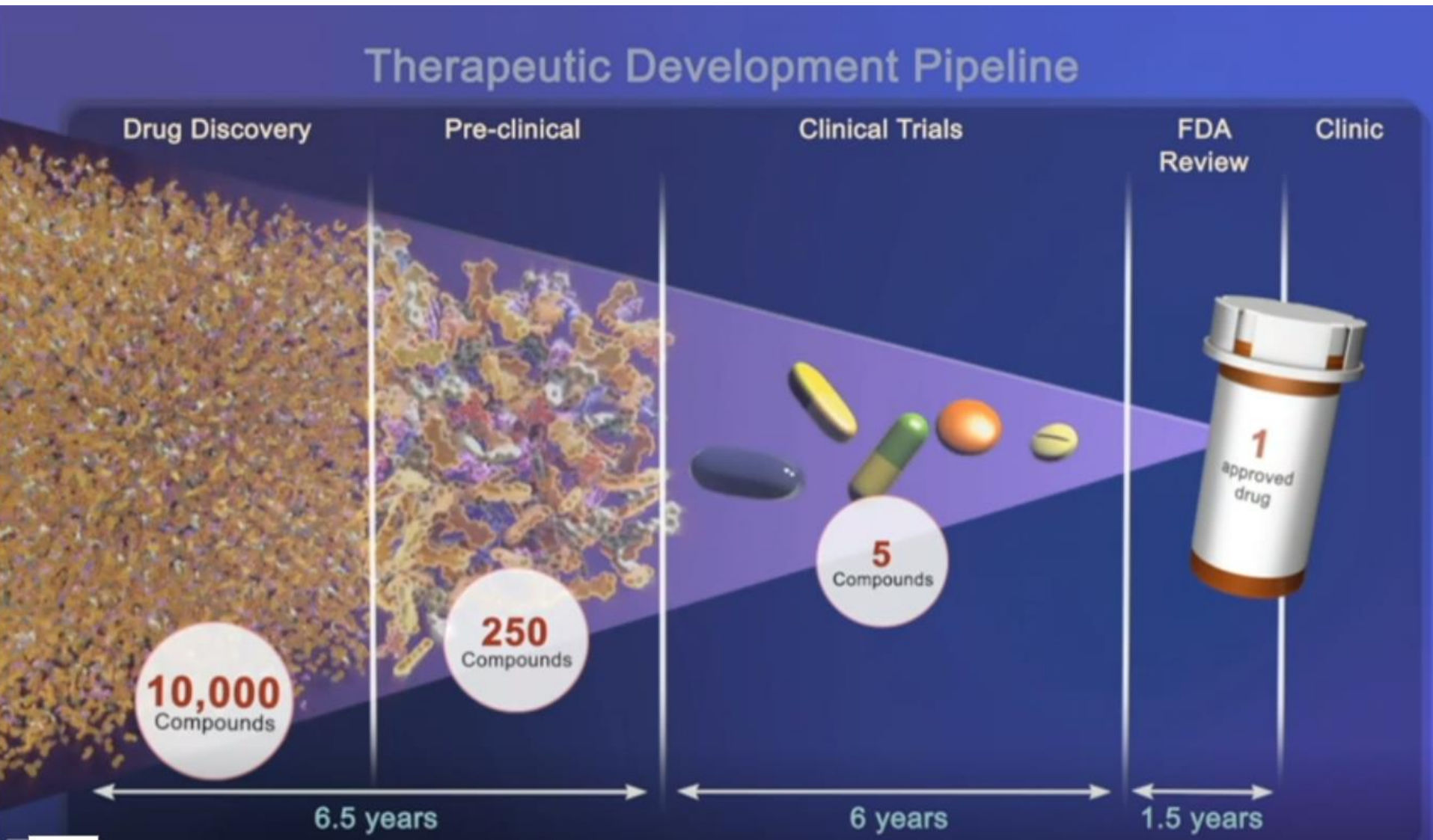
Newly Approved Antibiotics



1980 to 1984
19 new antibiotics approved

2010 to 2014
6 new antibiotics approved

İlaç Geliştirme Süreci



Antibiyotik Direnci

- İnsanoğlu “antibiyotik kıyametinin” eşiğinde mi?



Antibiyotik Direncine Dikkat!

ANTİBİYOTİK ÇAĞININ SONUNA GELİYORUZ

Mesude ERSAN

PENİSİLİN ilk defa 1943 yılında kullanılmaya başlandığında tedavide o kadar başarılı oldu ki, tüm enfeksiyonların kokünün kısa süre içerisinde kazanacağı düşünülüyordu. Ancak kısa zamanda bakteri ve bazı virüslerde penisiline karşı direnç gelişti. Direnç tedavide başarısızlık demekti. Bu durum bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisi için yeni antibiyotiklerin keşfini hızlandırdı. Yeni antibiyotiklere karşı da kısa sürede direnç gelişti ve sorun giderek büyüyü.

SU ANDA YILDA 700 BİN CAN ALIYOR

Geldüğün noktada, antimikrobiyal ilaçlara (bakteri, virüs, mantar, parazitlere karşı etkili) dirençli enfeksiyonlar nedeniyle tüm dünyada her yıl ortalama 700 bin kişi hayatını kaybediyor. Bu kişilerin önemli bir kısmı, antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle ölüyor. Bu ciddi ve endişe verici duruma karşı, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Türkiye'nin de aralarında bulunduğu CAE-SAK'ın (Orta Asya ve Doğu Avrupa Ülkeleri Antibiyotik Direnci Ağı) yeni raporuna dikkat çekti.

BU ÜLKELER RISK ALTINDA

Belarus, Rusya, Bosna-Hersek, Rusya Federasyonu, Sırbistan,

İsviçre, Makedonya ve Kosova'nın da yer aldığı CAESAR'da, son seçenек olan antibiyotiklere karşı bazı bakterilerde direnç oranlarının giderek arttığı görülüyor. Toplam 74 üniversite ve devlet hastanesinden veri yollayan Türkiye, yüksek direnç grubundaki ülkeler arasında yer alıyor. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK), Antibiyotik Direnci Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. A. Çağrı Bük, gelişen endişe verici noktayı şöyle özetliyor:

TÜRKİYE ANTİBİYOTİK 'CANAVARI'

"Türkiye kişi başına antibiyotik tüketimi açısından dünyada üst sıralarda yer alıyor. Her 100 reçeteden ortalama 30-40'ında antibiyotik var. Antibiyotik direncinden nasibini almayan ülke yok. Direnç tüm dünya için bir sorun, hafif tehdit. Antibiyotiklere karşı bizdeki direnç oranları AB üyesi komşularımız Yunanistan, Romanya, Bulgaristan ile benzer. Ne yazık ki hızla artan antibiyotiklere dirençli enfeksiyonların tedavisi edileceğimizi yeni antibiyotik yok."



Bakterilere karşı savaşı kaybediyoruz

PROF. Dr. Çağrı Bük'e'nin verdiği bilgiye göre, antibiyotiklere direnç gelişimi her geçen yıl artıyor. Bir taraftan mevcut antibiyotiklere karşı direnç oranlarında artış yaşanırken, diğer taraftan yeni antibiyotik keşfinde ciddi azalma, bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi sorunlar yaratıyor, basit enfeksiyonlardan ölüme riskini artırıyor. Prof. Dr. A. Çağrı Bük, "Antibiyotiklerin alınıp çağrı, yani çok sayıda farklı gruptan antibiyotiklerin mevcut olduğu ve bunlara direnç oranlarının düşük düzeyde görüldüğü dönem çoktan geçti. Antibiyotik çağının sonuna doğru bir süreç yaşıyoruz. Hızla, evrensel önlemler alınmalı. Eldeki antibiyotikler doğru kullanılmalı" diyor.

'10 reçetenin 3'ünde antibiyotik var'

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği iş birliğiyle antimikrobiyal direncin azaltılması amacıyla İstanbul'da iki günlük kurs düzenlendi. KLİMİK Yönetim Kurulu Üyesi Prof. Dr. Önder





KLİMİK BÜLTENİ

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır



*ABD Hükümetinden
Yeni Antibiyotik Geliştirilmesine
Mali Destek*

- ‘Superbugs’ çok ilaca dirençli bakteriler,
- Kaybetmek üzereyiz,
- **WHO**; No action today, no cure tomorrow
- **IDSA**: Bad bugs, No drugs, **10 by ’20**
- **FDA**, Barack Obama hükümeti
- Üretilen antibiyotik, **5 sene** aynı jenerik,

Innovation: Frequent Use of Expedited Development and Review Pathways

CDER used several regulatory pathways to expedite the development and approval of novel drugs in 2017. These pathways utilize a range of approaches that can enhance development efficiency and shorten timelines; these approaches can include more interactions between CDER staff and drug developers, greater program design flexibility, and shortened timelines for review of applications.

Fast Track

Fast Track designated drugs have the potential to address unmet medical needs. Eighteen of the 46 2017 novel drugs (39%) were designated by CDER as Fast Track. Fast Track speeds new drug development and review, for instance, by increasing the level of communication between FDA and drug developers, and by enabling CDER to review portions of a drug application ahead of the submission of the complete application.

Drugs designated with Fast Track status were: Aliqopa, Bavencio, Baxdela, Bevyxxa, Emflaza, Idhifa, Ingrezza, Mavyret, Mepsevii, Ocrevus, Prevymis, Rydapt, Solosec, Vabomere, Verzenio, Vosevi, Xermelo, and Zejula.

[illegible]

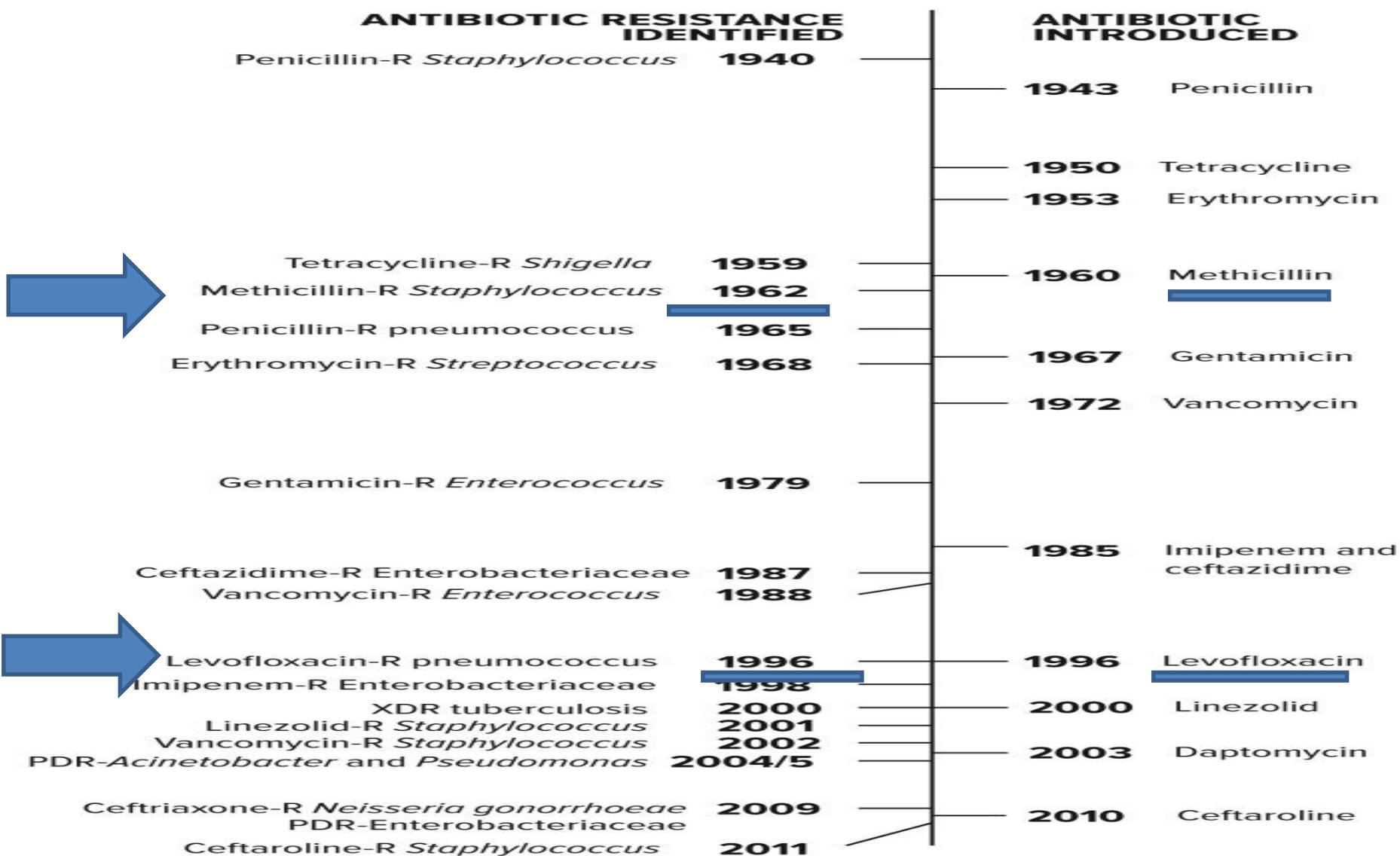
2014 Yeni İlaç Onayları 18 Yılın Zirvesine Ulaştı

- 2014 ilaç **inovasyonu** için iyi bir yıldı,
- 1996 yılında endüstrinin tüm zamanların rekoru.

Therapeutic category	No of drugs approved	Percent of total	New modes of action
Infectious diseases	12	27%	4
Cancer	8	18%	4
Rare diseases	5	11%	4
Endocrine System	4	9%	0
Nervous System	4	9%	1
Hematology	4	9%	0
Respiratory	3	7%	2
Cardiovascular	1	2%	1
Digestive System	2	5%	0
Immune system	1	2%	1

Source: Calculated from FDA data

**Figure 1 Developing Antibiotic Resistance:
A Timeline of Key Events⁵**

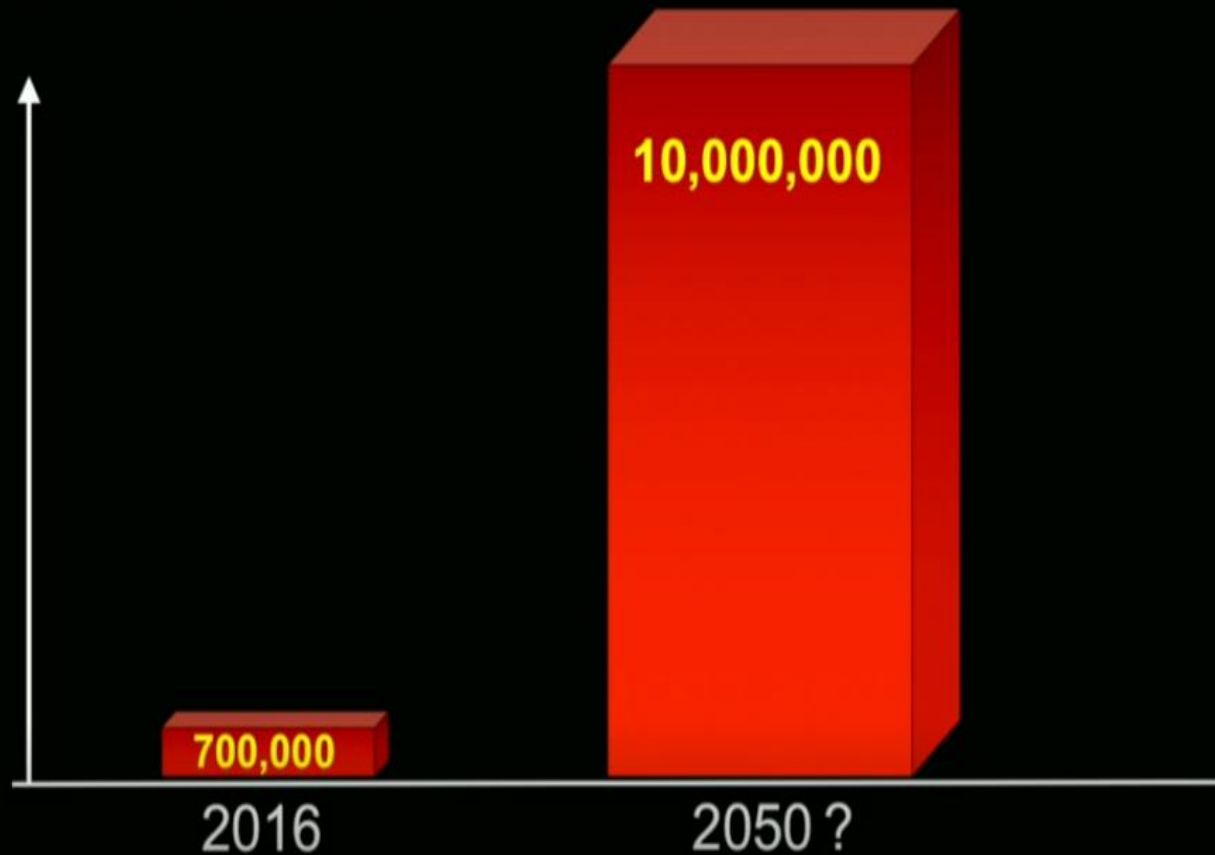


PDR = pan-drug-resistant; R = resistant; XDR = extensively drug-resistant

Dates are based upon early reports of resistance in the literature. In the case of pan-drug-resistant *Acinetobacter* and *Pseudomonas*, the date is based upon reports of health care transmission or outbreaks. Note: penicillin was in limited use prior to widespread population usage in 1943.

Superbugs

Worldwide Annual Death Toll



Yeni Antibiyotikler

- GLİKOPEPTİDLER

- Telavancin
- Oritavancin
- Dalbavancin

- OKSAZOLİDİNON

- Tedizolid

- KİNOLON

- Delafloksasin

- KOMBİNASYONLAR

- Seftazidim–Avibakatam
- Seftolozan-Tazobaktam
- Vaborbaktam-Meropenem

Yeni Antibiyotikler Yeterli mi?

- İlaçlar ve teknolojiler geliştirilmeli,
- Yeni antibakteriyeller ??, yeni **mekanizmalar**,
- Patojeni yok etmede daha **etkili**, daha **az toksik**,
- Tedavi bölgesinde, terapötik tedavi

- Son çalışmalar göstermiştir ki;
- Patojenler **hücre içine girerek**, konağın immun sisteminden kaçabiliyor,
- Konak içinde **saklanarak**, kan dolaşımı ile patojenler yayılabilir.
- **Persistan** infeksiyonlar oluştururlar

Are bloodstream leukocytes Trojan Horses for the metastasis of *Staphylococcus aureus*?

Guy E. Thwaites  & Vanya Gant

Nature Reviews Microbiology **9**, 215–222 (2011) | [Download Citation](#) 

Abstract

Staphylococcus aureus bacteraemia remains very difficult to treat, and a large proportion of cases result in potentially lethal metastatic infection. Unpredictable and persistent bacteraemia in the face of highly active, usually bactericidal antibiotics is the strongest predictor of death or disseminated disease. Although *S. aureus* has conventionally been considered an extracellular pathogen, much evidence demonstrates that it can survive intracellularly. In this Opinion article, we propose that phagocytes, and specifically neutrophils, represent a privileged site for *S. aureus* in the bloodstream, offering protection from most antibiotics and providing a mechanism by which the bacterium can travel to and infect distant sites. Furthermore, we suggest how this can be experimentally confirmed and how it may prompt a change in the current paradigm of *S. aureus* bacteraemia and

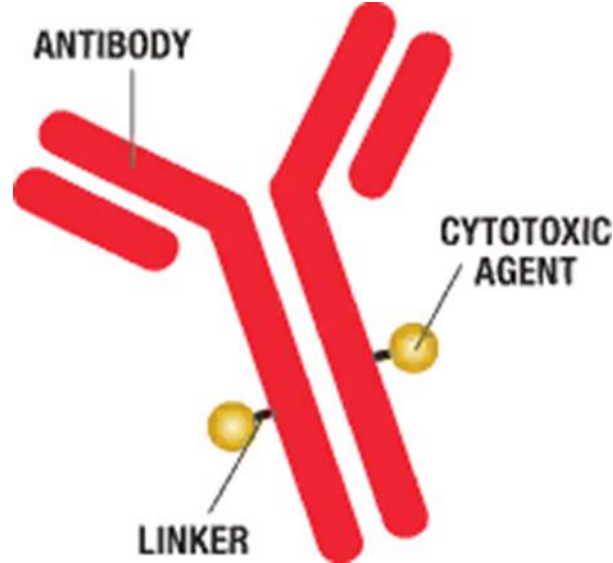
- **S. aureus** , hücre dışı bir patojen olarak kabul edilir,
- Birçok çalışma, **hücre içinde de** kalabildiğini,
- **Bu makalede**, fagositlerin ve spesifik olarak nötrofillerin, kan dolaşımında S. aureus için çoğu **antibiyotiğe karşı koruma** sağladığını
- Bakterinin uzak bölgelere **seyahat** edebileceğini öngörüyoruz

Antikor-İlaç Kombinasyonları

- Klasik birçok antibiyotiğin, **intraseellüler** patojenleri öldürme kabiliyeti sınırlıdır,
- Antibiyotiklerin, **hücre içine geçişi düşük,**
- **Bakterisidal** etki düşük,
- Savaşma şeklimizi mi değiştirmeliyiz?

KANSER TEDAVİSİNDE ANTİKOR İLAÇ KONJUGATLARI (ADC)

- **Patojene spesifik antikor + Güçlü antibiyotik + Bağlayıcı (AAC)**
- **Farelerde, prelinik çalışmalar, AAC > konvansiyonel antibiyotikler**



Antibody Drug Conjugates in the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer

Debra L. Richardson, MD^{a,*}, Shelly M. Seward, MD^b, Kathleen N. Moore, MD^a

KEYWORDS

• Antibody drug conjugates • ADC • Ovarian cancer • Gynecologic n
• Toxicity • Clinical trials

KEY POINTS

- Antibody drug conjugates are novel mechanisms for delivering highly potent chemotherapy, active at the picomolar range, directly to cancer cells via an antibody.
- There are 2 antibody drug conjugates with approval for use in cancer; brentuximab vedotin and ado-trastuzumab emtansine.
- In epithelial ovarian cancer, more than 15 antibody drug conjugates are under development.
- Some early trial results demonstrate efficacy and are promising. Reports are distinct from standard cytotoxics.

THE LANCET Oncology

Volume 17, Issue 6, June 2016, Pages e254-e262



Review

Antibody–drug conjugates for cancer therapy

Anish Thomas MD ^a, Beverly A Teicher PhD ^b, Dr Raffit Hassan MD ^a✉

[Show more](#)

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30030-4)

[Get rights and content](#)

Referred to by Shigeo Masuda, Shigeru Miyagawa, Terumi Nakamura, Maaz Asher Khurram, Yoshiki Sawa

[Brentuximab vedotin for CD30-positive tumours](#)

The Lancet Oncology, Volume 17, Issue 9, September 2016, Pages e371

[Purchase PDF](#)

Summary

Antibody–drug conjugates are monoclonal antibodies conjugated to cytotoxic agents. They use antibodies that are specific to tumour cell-surface proteins and, thus, have tumour specificity and potency not achievable with traditional



Journal of Drug Delivery Science and Technology

Volume 48, December 2018, Pages 106-117



Antibody-drug conjugates (ADCs): Potent biopharmaceuticals to target solid and hematological cancers- an overview

Naresh Goli ^a, Pradeep Kumar Bolla ^{a, b, c}, Venu Talla ^a✉

[Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.08.022>

[Get rights and content](#)

Abstract

Drugs used to target solid and hematological tumors are associated with serious side effects and off-target effects. The non-specificity of classical chemotherapies and radiotherapies leads to poor quality of life in cancer patients. Antibody–drug conjugates (ADCs) are a class of potent immunotherapy-based biopharmaceuticals, which act by intracellular deposit of cytotoxic molecule in antigen positive cancer. ADCs exhibit synergistic effect as a combination of monoclonal antibody and small-molecules. It

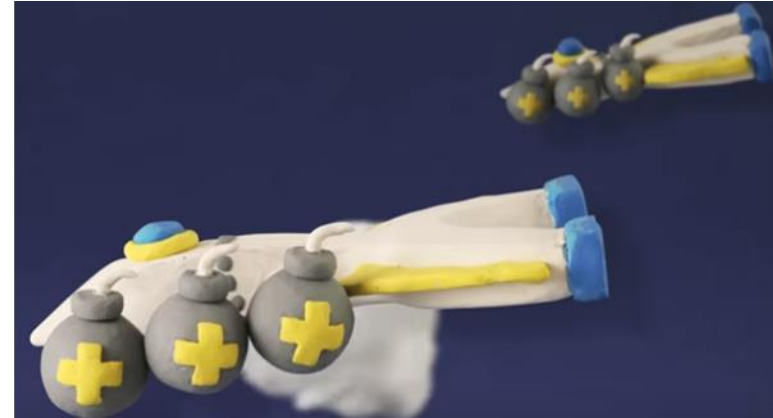
Klasik Kanser Kemoterapi Dezavantajları

- **Konvansiyonel kanser ilaçları;**
- **Selektif değil**, tümörün lokalizasyonunu belirlemiyor,
- **Non-spesifik** olması hayat kalitesinde ciddi düşüş
- Tümör dışı bölgelerde **çok ciddi yan etkiler**,
- Sağlam organlarda **toksisite**,
- **Yüksek doz** vermek gerekir

Klasik Kanser Kemoterapi



Antikor – İlaç Konjugatları

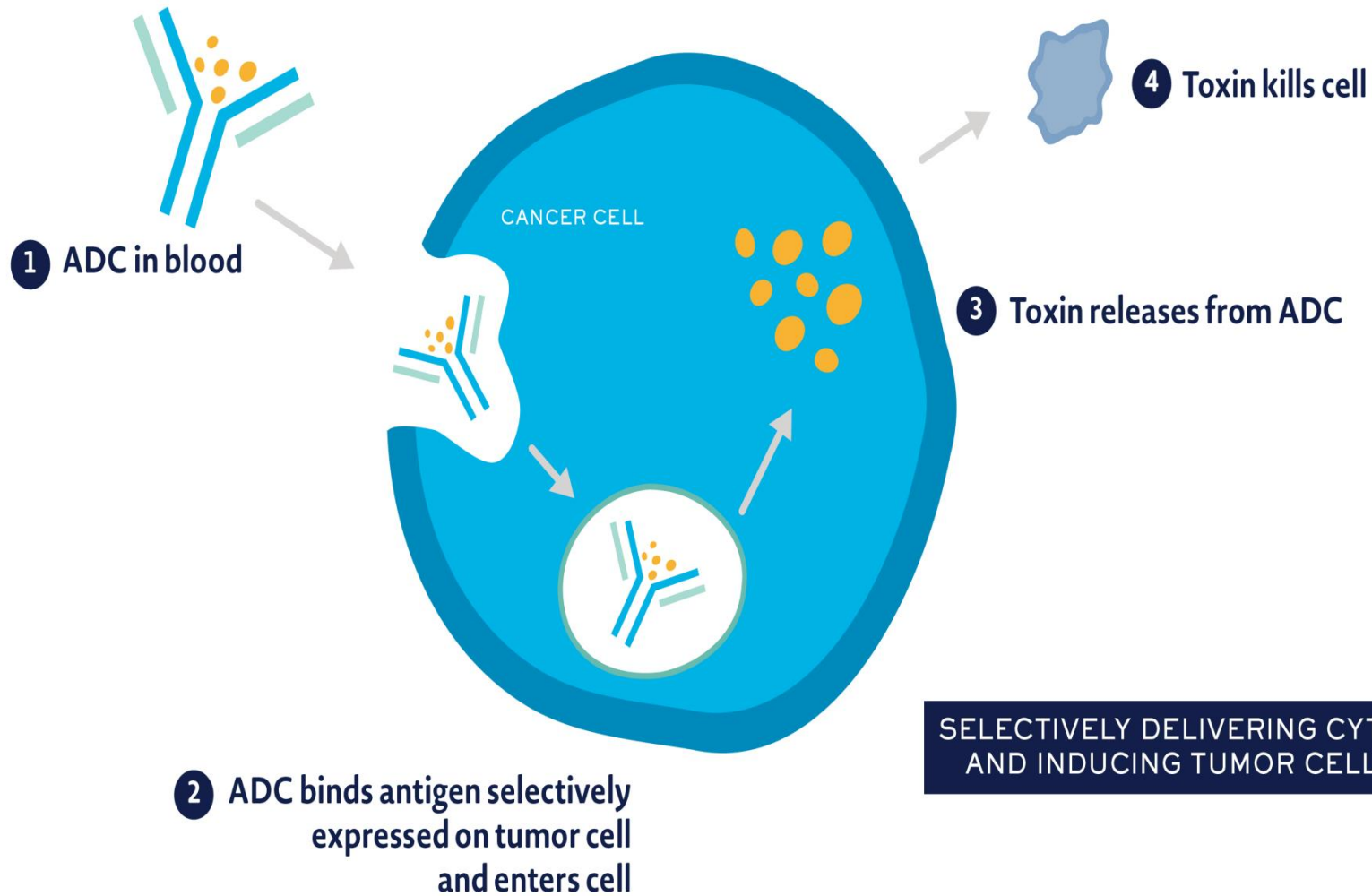


- **ADC**, kan dolaşımında **inaktif** bir **prodrug**,
- Antikor - spesifik antijene doğru yola çıkar,
- **Antikor-taşıt (kargo uçağı)**
- **Sitotoksik ilaçları**, tümör bölgesine
- İlaçların **selektifliğini** artırır,



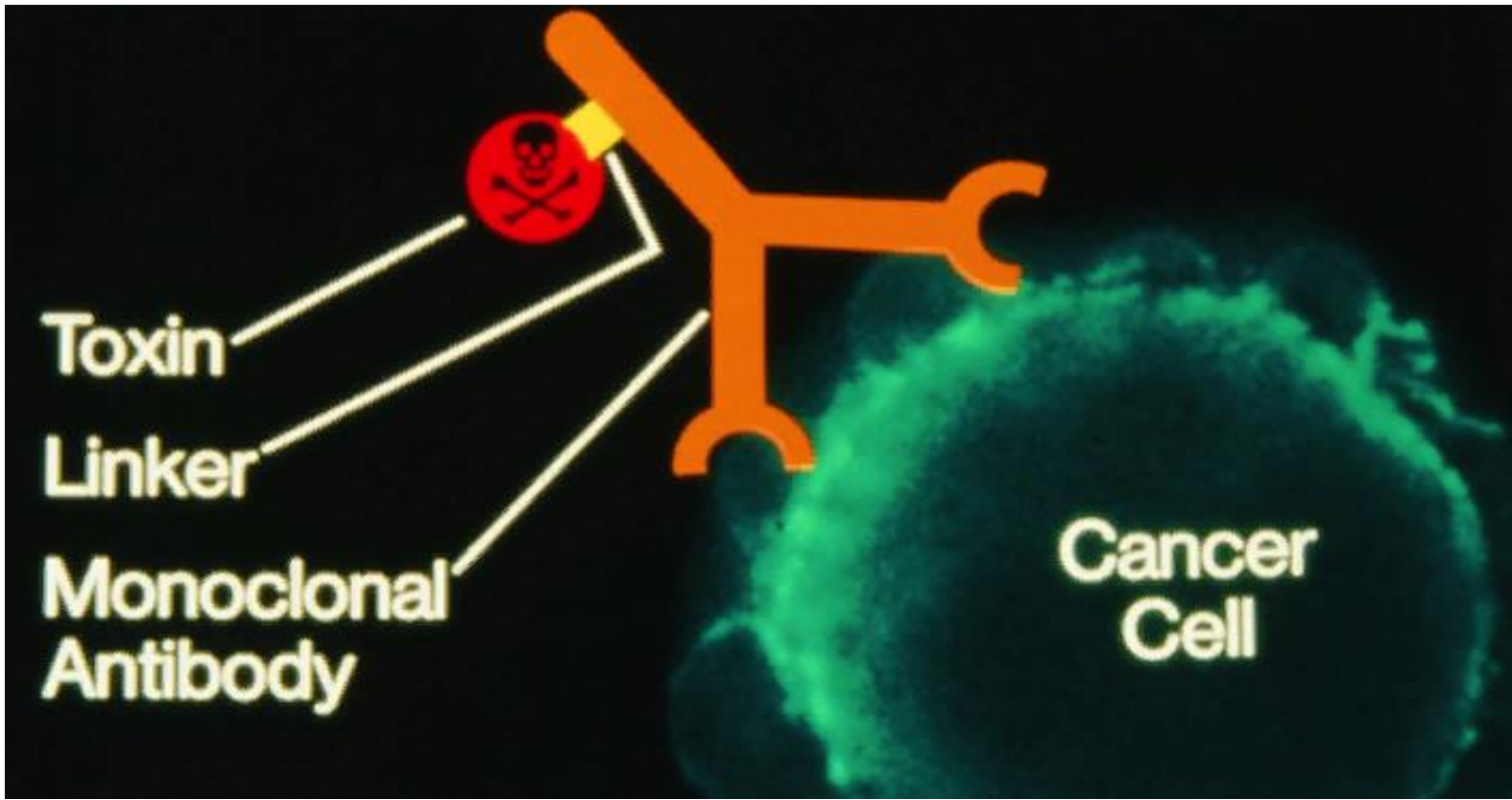
- Kanserli hücre yüzeyine yapışır,
- Antikor - antijen arasındaki **biyokimyasal** reaksiyon,
- Tümör hücreesindeki **bir sinyali tetikler**,
- **Reseptör aracılı endositoz**,
- Kanser hücrelerini ortadan kaldırmak için salınır.
- Önemli hücre yollarını bozar,

ANTIBODY-DRUG CONJUGATES

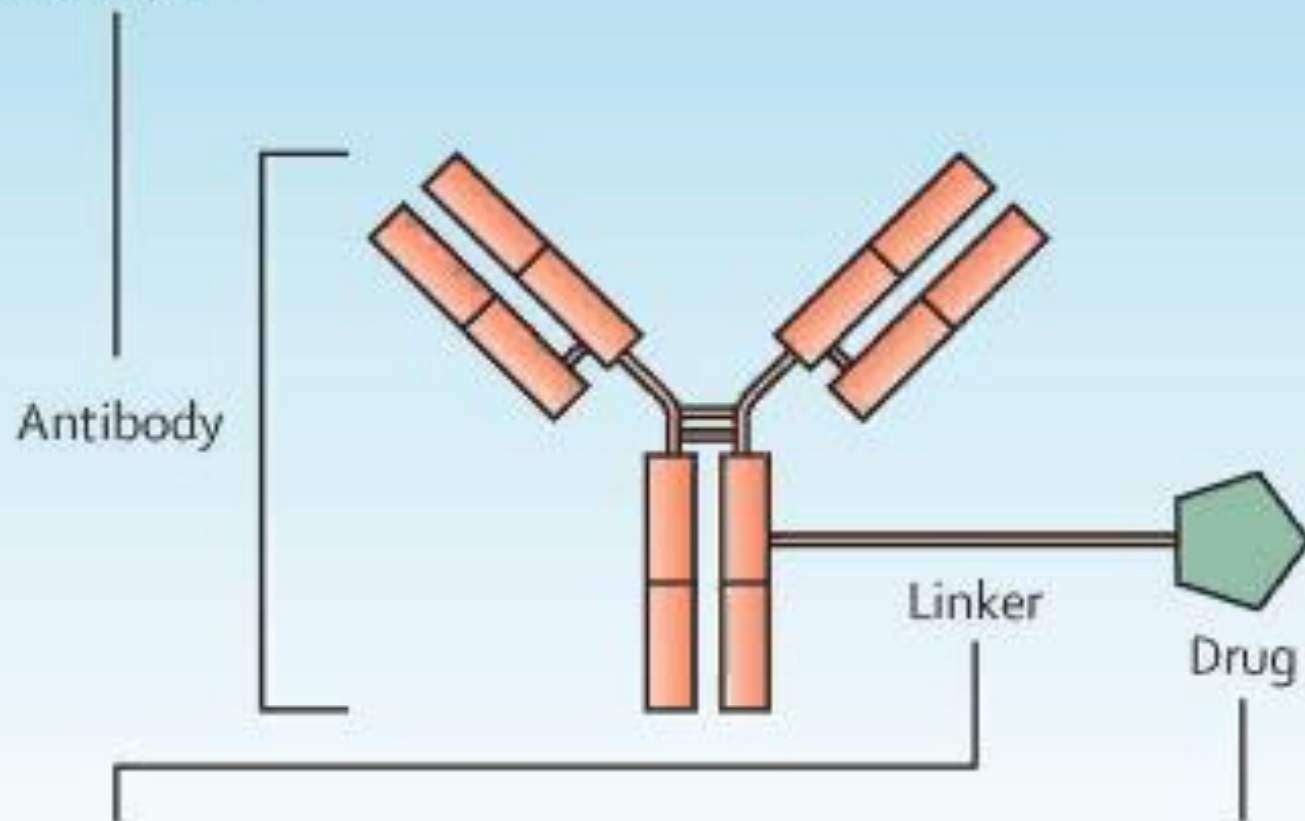


SELECTIVELY DELIVERING CYTOTOXINS
AND INDUCING TUMOR CELL DEATH

- ADC, 3 ana unsurdan oluşur;
- A) Monoklonal antikor, selektif.
- B) Sitotoksik ilaç, potent
- C) Bağlayıcı (link) İlaç ve antikor arası



- Target antigen should be highly expressed on tumour cells with limited expression on healthy tissues
- Antibody should have high affinity and avidity for tumour antigen



- Stable in circulation
- Must efficiently release the cytotoxic agent inside tumour cell
- Highly potent since only a limited number of molecules can be attached to the antibody

Novel antibody–antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*

Sophie M. Lehar, Thomas Pillow [...] Sanjeev Mariathasan 

Nature **527**, 323–328 (19 November 2015) | [Download Citation](#) 

Abstract

Staphylococcus aureus is considered to be an extracellular pathogen. However, survival of *S. aureus* within host cells may provide a reservoir relatively protected from antibiotics, thus enabling long-term colonization of the host and explaining clinical failures and relapses after antibiotic therapy. Here we confirm that intracellular reservoirs of *S. aureus* in mice comprise a virulent subset of bacteria that can establish infection even in the presence of vancomycin, and we introduce a novel therapeutic that effectively kills intracellular *S. aureus*. This antibody–antibiotic conjugate consists of an anti-*S. aureus* antibody conjugated to a highly efficacious antibiotic that is activated only after it is released in the proteolytic environment of the phagolysosome. The antibody–antibiotic conjugate is superior to vancomycin for treatment of bacteraemia and provides direct evidence that intracellular *S. aureus* represents an important component of invasive infections.

(1) Binding of
TAC to
S. aureus

(2) Internalization

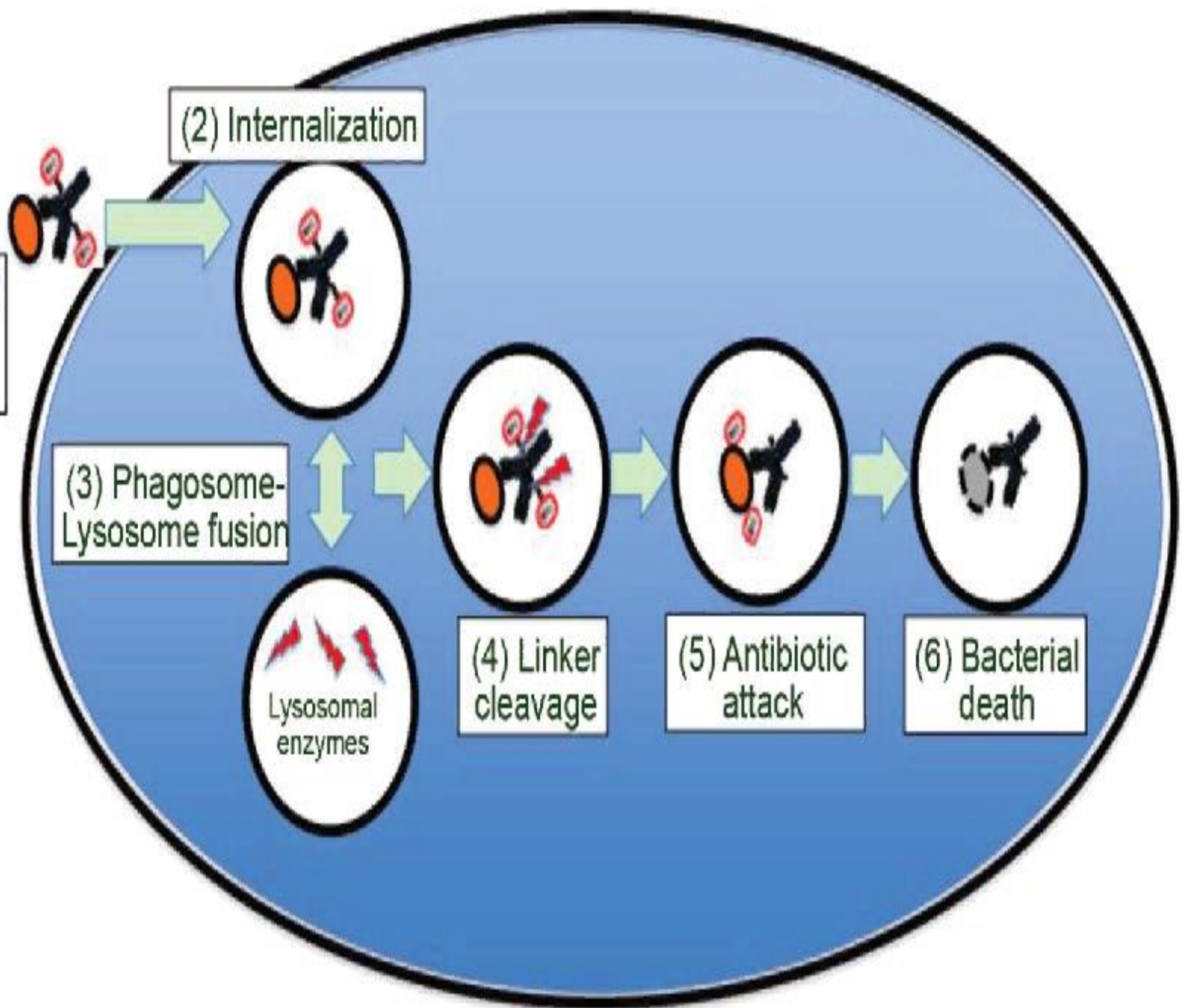
(3) Phagosome-
Lysosome fusion

Lysosomal
enzymes

(4) Linker
cleavage

(5) Antibiotic
attack

(6) Bacterial
death



Antikor-Antibiyotik Konjugatları

- S. aureus, **Metisilin** gibi β -laktam antibiyotiklere duyarlı,
- Yaygın antibiyotik kullanımı, (MRSA) suşları Vankomisin gibi “son çare” **dirençli**
- Tipik olarak, S. aureus **hücre dışı**,
- S.aureus, konakçı **fagositik** hücrelere girer, sağkalım uzar, antibiyotik tedavisinden kaçır,

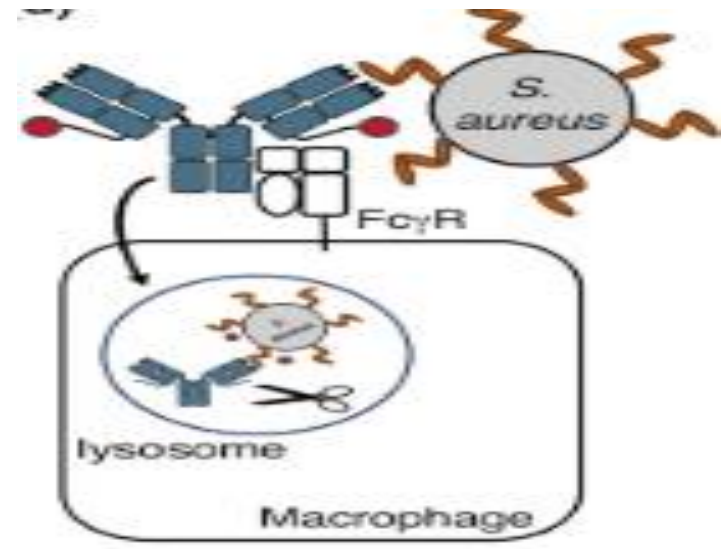
- Hücre içinde, **rezervuar** sağlar,
 - Böylece, uzun süreli **kolonizasyon**,
 - Antibiyotik tedavisinden sonra **klirik başarısızlıkları ve reinfeksiyonları** açıklar.
-
- **Makrofajlar, S.aureus'un metastazı için Truva atları mıdır?**

Epidemiyolojik Halk Düşmanı No. 1

- **MRSA'** nın, antibiyotikten kaçabilme yeteneği,
- Tedaviler daha yaratıcı, **alternatif** stratejiler,
- In vivo olarak, **hücre içi MRSA'** yı yoketmek için **kanser terapisinde** kullanılan **AAC**,

Antikor Antibiyotik Konjugatı

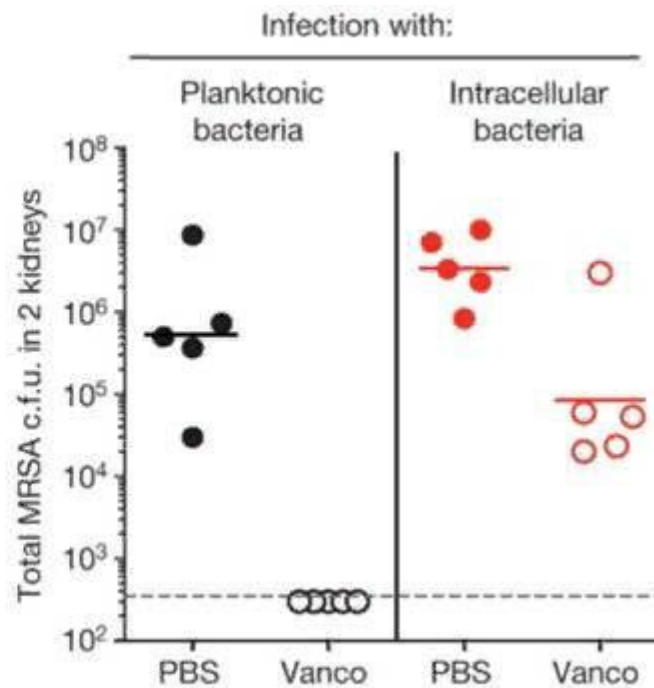
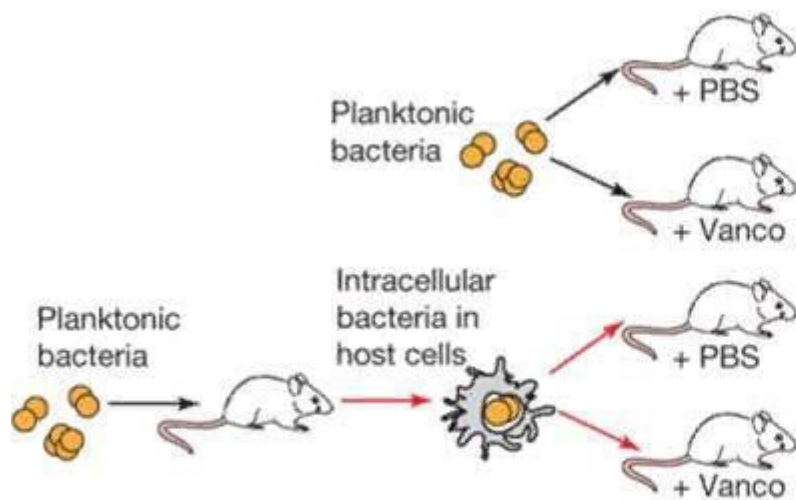
- S. aureus enfeksiyonu geçiren insan hastalardan, izole edilen **geri kazanılmış antikorlar** kullanıldı,
- S. aureus suşlarını bağlayabilen, **patojene spesifik antikor**,
- Antikor, S. aureus'un, **hücre duvarı** bileşeni **duvar teikoik aside** spesifik olarak bağlanır



- Antikor bakteriye bağlanır,
- **Antibakteriyel** aktiviteye sahip değil,
- **AAC ile opsonize** edilmiş bakteriler konakçı hücreler tarafından fagosite edilir,
- Fc reseptörü, Reseptör aracılı endositoz,
- Fagolizozomlara nakledilirler,
- Link kopar, Aktif formda antibiyotik serbest,
- **Rifampisin türevi Rifalog,**

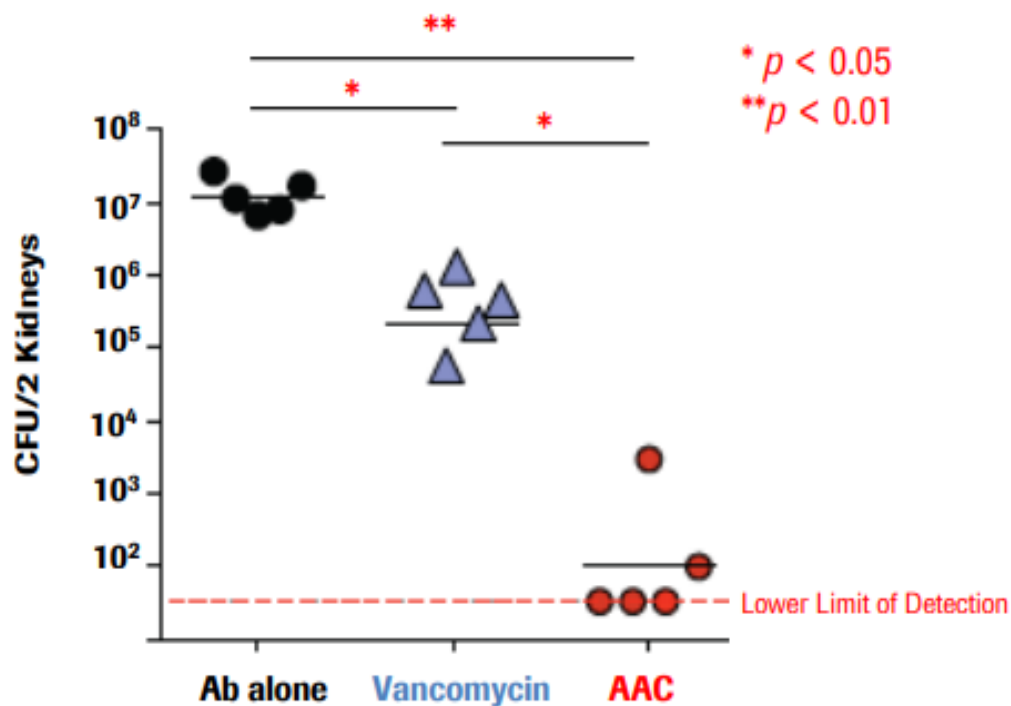
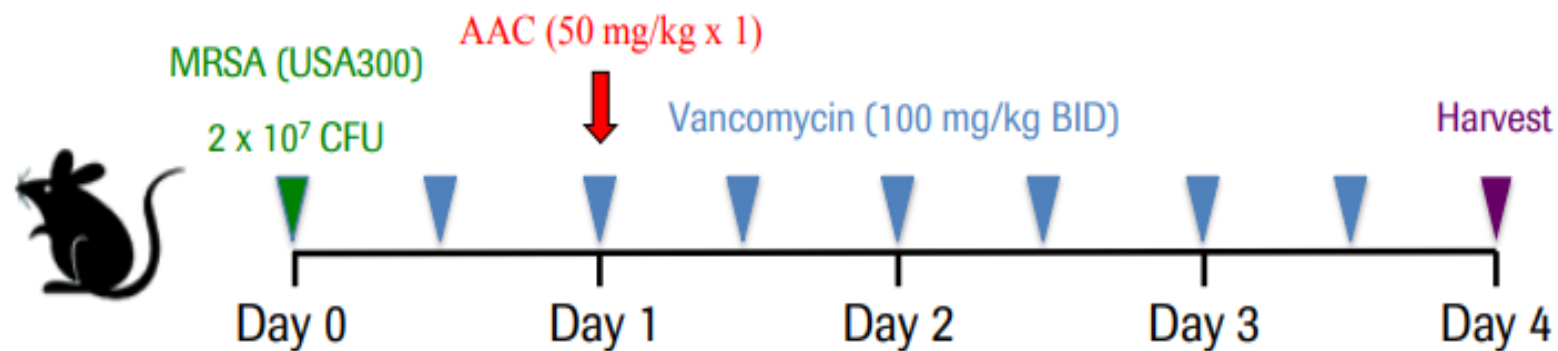
Hangi Antibiyotik?

- Hücre içi patojenleri öldürmek için pek çok antibiyotik, klinik uygulamada **başarısız** oldu,
- **Rifampisin**, hücre içi bakterileri öldürmedi ve in vivo olarak **zayıf** etkinlik,
- Yeni antibiyotik, (**Rifalog**, potent bir rifamisin),
- Fagositik **lizozomun** içinde **aktif**, hücre dışı pasif,
- In vitro, *S. aureus*'a karşı güçlü **bakterisidal**



- IV yolla **MRSA** ile enfekte ediliyor,
- 24 saat sonra **AAC** ile tedavi ediliyor,
- Diğer grup ise **Vankomisin**,
- AAC dozu verilen farelerde, enfeksiyonun **beyine** yayılmasını önlemiştir,
- AAC ile tedavi edilen farelerin **böbreklerinde, MRSA** miktarı anlamlı ölçüde düşük,

AAC superiority over vancomycin



First-in-class
First-in-industry
Phase 1b study ongoing

Novel antibody–antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*

Sophie M. Lehar, Thomas Pillow [...] Sanjeev Mariathasan 

Nature **527**, 323–328 (19 November 2015) | [Download Citation](#) 

Abstract

Staphylococcus aureus is considered to be an extracellular pathogen. However, survival of *S. aureus* within host cells may provide a reservoir relatively protected from antibiotics, thus enabling long-term colonization of the host and explaining clinical failures and relapses after antibiotic therapy. Here we confirm that intracellular reservoirs of *S. aureus* in mice comprise a virulent subset of bacteria that can establish infection even in the presence of vancomycin, and we introduce a novel therapeutic that effectively kills intracellular *S. aureus*. This antibody–antibiotic conjugate consists of an anti-*S. aureus* antibody conjugated to a highly efficacious antibiotic that is activated only after it is released in the proteolytic environment of the phagolysosome. The antibody–antibiotic conjugate is superior to vancomycin for treatment of bacteraemia and provides direct evidence that intracellular *S. aureus* represents an important component of invasive infections.

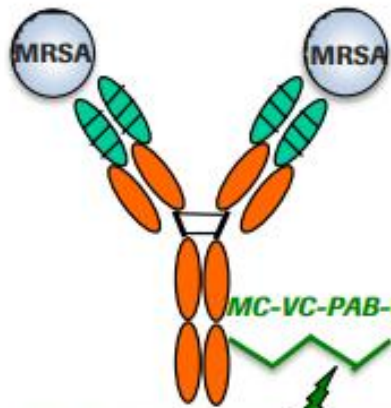
Çalışma Sonuç

- **AAC**, infekte bir **fagositik** hücreye girdikten sonra aktive olur,
- **Hücre dışı** olarak hareket eden **standart antibiyotiklerden daha etkili**,
- Konakçı hücre içinde **hayatta kalan bakterilerin, infeksiyon** hastalık patolojisinde önemli,
- Potansiyel bir **antibiyotik direnci kaynağı** olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir

- İntrasellüler ortamda öldürülemeyen bakteri, **ekstrasellüler matrikse kaçarsa,**
- Burada uzun süredir varolan **AAC ile tekrar** işaretlenir,
- Bir bakteriye birden çok AAC bağlanabilir,
- Tekrar hücre içine alınır,
- Bu da bakterinin yayılmasını engeller

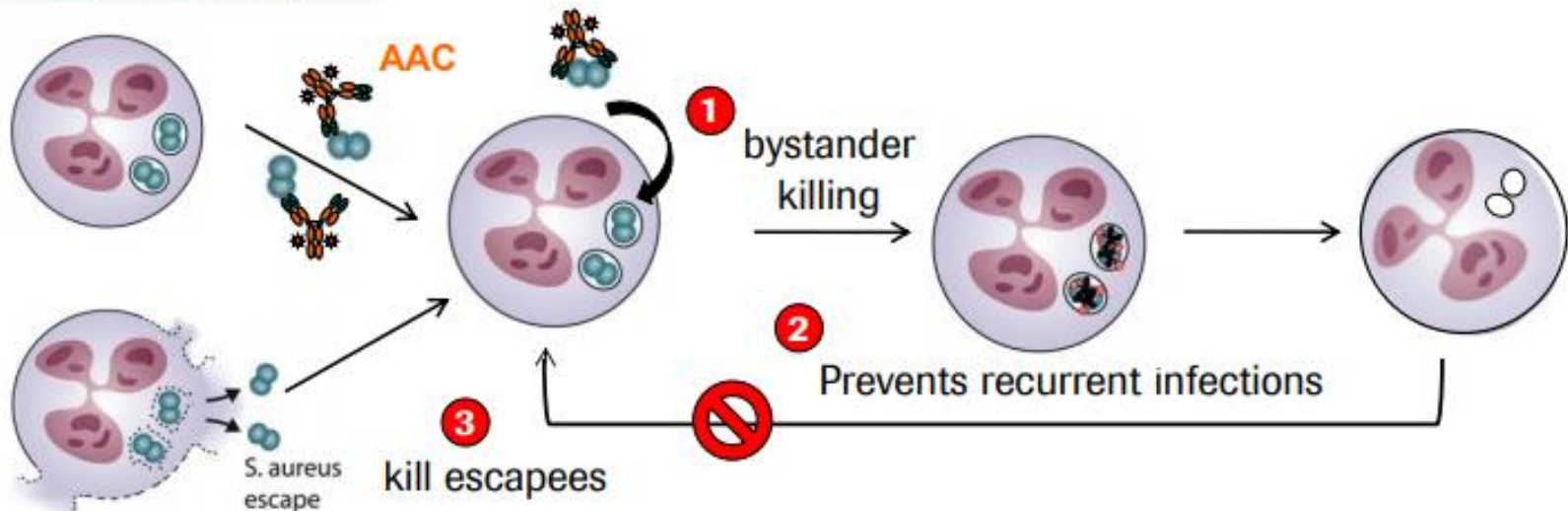
Therapeutic hypothesis for AAC

A novel therapeutic to effectively kill intracellular MRSA



- Increase local concentration of antibiotics in phagolysosomes
- Efficient killing of MRSA by release of antibiotics by lysosomal proteases

Linker *phagolysosomal protease cleavage* **Antibiotic**



Sonuç

- AAC, hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda *S. aureus*'u güçlü bir şekilde öldürdüğü,
- Daha önemlisi, AAC' nin vankomisin gibi standart tedavinin başarısız olduğu in vivo modellerde etkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç

- İnfeksiyon Hastalıkları, heyecan verici **AAC**,
- Yaklaşık 30 anti infektif antikor şu anda klinik deneylerde,
- FDA, 14 sene,
- Fast track ?
- Nihayetinde onaylanacağı konusunda iyimserlik

Hacking into the granuloma: Could antibody antibiotic conjugates be developed for TB?

Sean Ekins  

 [Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.08.009>

[Get rights and content](#)

Summary

Alternatives to small molecule or vaccine approaches to treating **tuberculosis** are rarely discussed. Attacking *Mycobacterium tuberculosis* in the **granuloma** represents a challenge. It is proposed that the **conjugation** of small molecules onto a **monoclonal antibody** that recognizes macrophage or **lymphocytes cell surface receptors**, might be a way to target the bacteria in the granuloma. This **antibody drug conjugate** approach is currently being used in 2 FDA approved **targeted cancer therapies**. The pros and cons of this proposal for further research are discussed.



Teşekkür Ederim

- dr.safakgoktas@gmail.com
- (0533) 4299540