



ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» –
участник консорциума организаций в рамках создания и
развития Научного центра мирового уровня
«Центр персонализированной медицины»

Микробная и антимикробная терапия: код доступа

Дмитриев Александр Валентинович

Москва, 08 июня 2021 г.



Современные реалии требуют новых подходов к терапии

- Метаболические расстройства
- Сердечно-сосудистая патология
- Онкологические заболевания
- Иммунопатологические заболевания
- Новые возбудители вирусных и бактериальных инфекций (в частности, коронавирусная инфекция, на 06 июня: 173.209.947 заболевших, 3.726.458 умерших)



Антимикробная терапия



Антибиотики?

- нарушение нормальной микробиоты человека
- появление клонов микроорганизмов, устойчивых к действию антибиотиков
- аллергизация населения

Пробиотики?

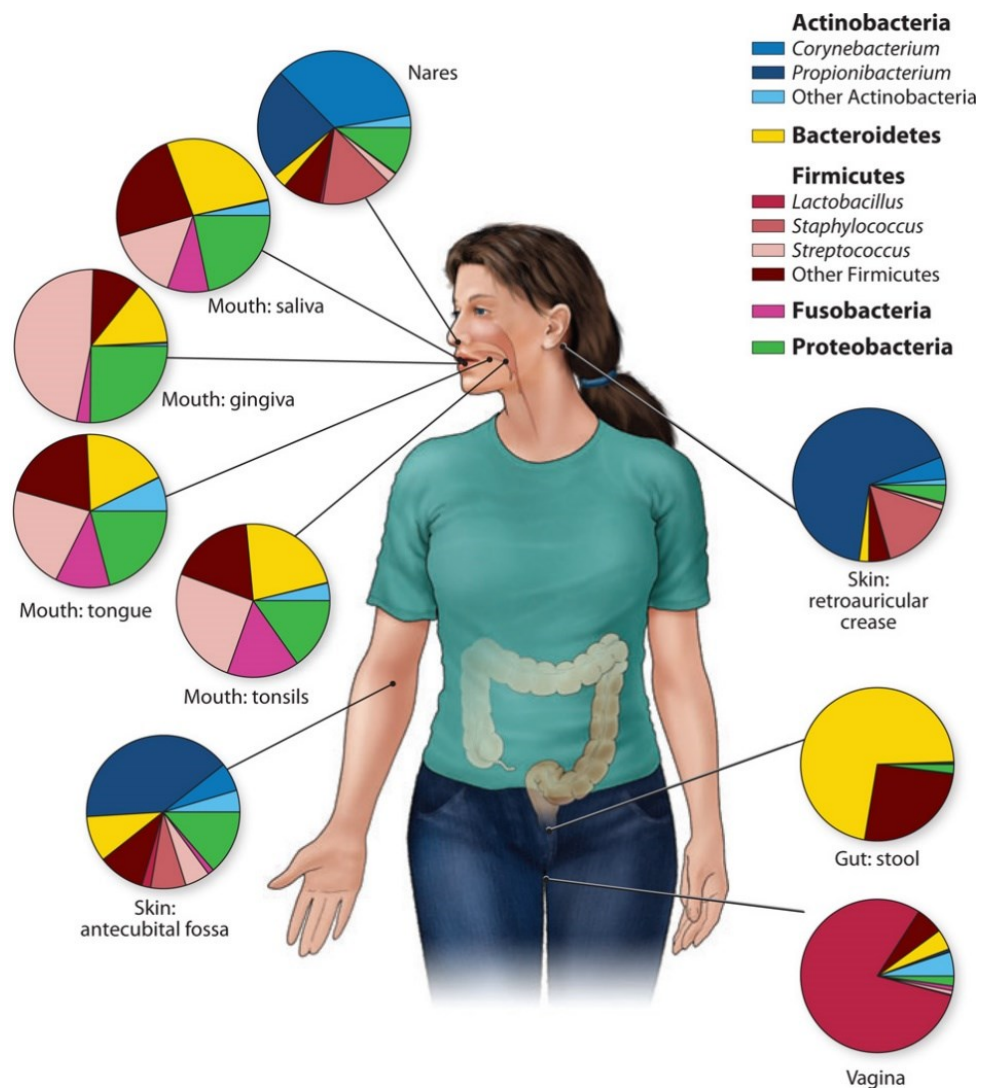
Бактериофаги?



Жизнь или смерть?



Микробиота человека



- уникальна
- различается в зависимости от места колонизации

Микробная терапия

использование потенциала микробиоты для диагностики, профилактики и лечения угрожающих здоровью заболеваний человека



Необходимо сформировать новую медицинскую идеологию и систему знаний, которые бы учитывали микробиоту как важного участника в формировании и поддержании здоровья

КОД ДОСТУПА

Современную точную диагностику инфекций и дисбиотических расстройств

Новые подходы к терапии инфекций без формирования антибиотикорезистентности

Новые подходы к адресной вакцинной профилактики бактериальных и вирусных заболеваний

Использование микроорганизмов для восстановления эубиоза при метаболических и онкологических заболеваниях



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МИРОВОГО УРОВНЯ «ЦЕНТР ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»

НАПРАВЛЕНИЕ «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ, МИКРОБНАЯ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ»

КОНЦЕПЦИЯ

- ☐ использование микробиоты человека для профилактики и лечения угрожающих здоровью заболеваний
- ☐ разработка вакцин и новых антибактериальных препаратов



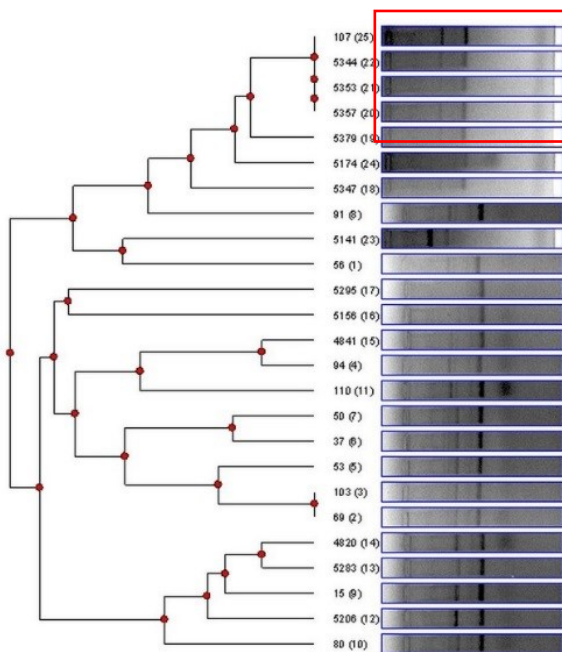
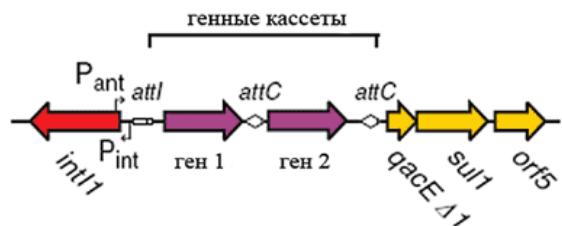
Проекты в рамках направления



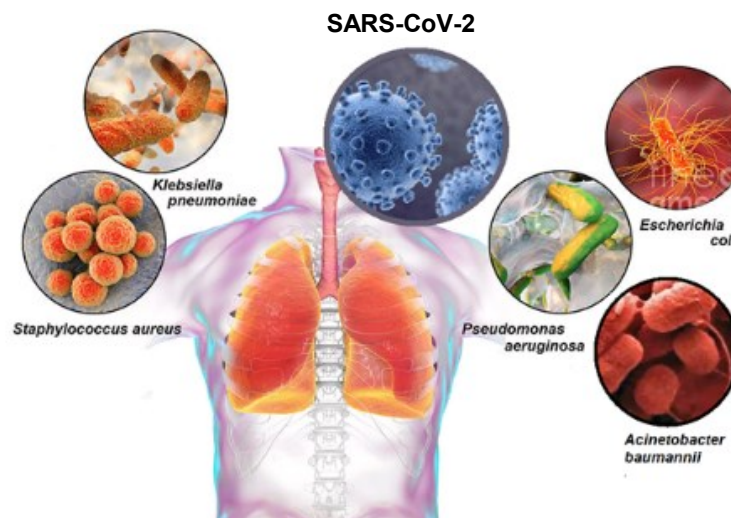
- Разработка подходов к мониторингу формирования эпидемических штаммов возбудителей нозокомиальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью в условиях пандемии Covid19 и в постэпидемический период
- Инновационные вакцины для профилактики инфекционных осложнений у пациентов с хронических обструктивными заболеваниями легких
- Разработка вакцины для профилактики и терапии инфекций, вызванных SARS-Cov-2
- Персонализированная микробная терапия как подход к коррекции соматических патологий (метаболический синдром и диабет 2 типа)
- Разработка новых антибиотиков для борьбы с внутрибольничными инфекциями на основе природных антимикробных пептидов и бактериофагов
- Разработка подхода к повышению отдаленных результатов лечения онкологических пациентов путем персонализированной микробной терапии
- Разработка и создание онколитических бактериальных и вирусных штаммов для терапии новообразований кишечника, панкреатобилиарной зоны, а также опухолей головного мозга



Идентификация возбудителей, осложняющих течение COVID-19, и поиск новых антибактериальных препаратов

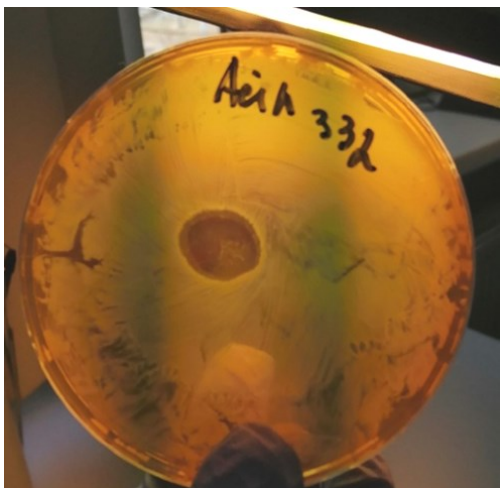


- выделены и охарактеризованы основные возбудители инфекций, осложняющие течение COVID-19 в «ковидных» стационарах (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*), которые содержат мобильные генетические элементы, ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью
- формирование очагов внутрибольничной инфекции может приобретать характер эпидемических вспышек





Поиск новых антибактериальных препаратов



- Центры биоразнообразия вирусов находятся в полярных регионах
- Источники бактериофагов - образцы биоматериала из многолетней мерзлоты, водных и почвенных естественных биоценозов Арктики (Якутия, Зап. Шпицберген, Новая Земля) и Антарктики
- Поиск бактериофагов - метагеномные (метавирусные) исследования и культивирование на индикаторных культурах
- Идентификация таксономической принадлежности бактериофагов - метод полногеномного секвенирования (Illumina MiSeq)

Выделенный в Антарктике бактериофаг эффективен в отношении *Acinetobacter baumannii*



Пептиды, открытые в ФГБНУ «ИЭМ»



*Sus
scrofa*

Протегрины свиньи

PG-1 RGGRLCYCRRRFCVCVGR-NH2
PG-2 RGGRLCYCRRRFCICV-NH2
PG-3 RGGGLCYCRRRFCVCVGR-NH2



*Callus
gallus*

Галлинацины курицы

Gal 1 GRKSDCFRKSGFCAFLKCP
SLTLISGKCSRFLCCKRIWG



*Acipenser
gueldenstadti*

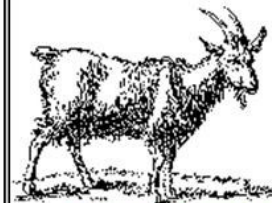
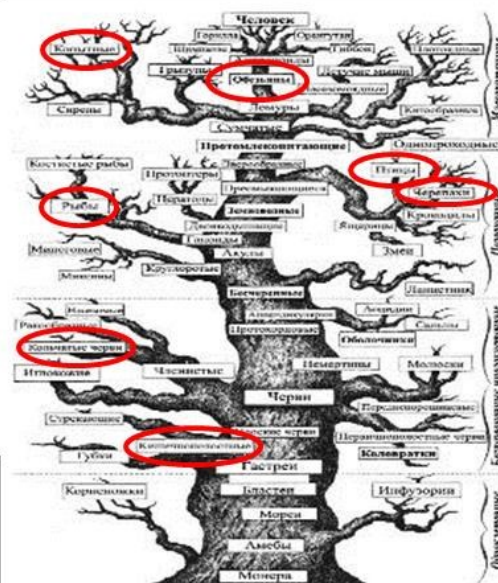
Аципенсины осетра

AC1 AcSGRGKTGGKARAKAKTRS
SRAGLQFPVGRVHRLLR
AC2 AcSGRGKTGGKARAKAKTRSSRA GL
QFPVGRVHRLLRKGNYAQRVGAGAPV
AC3 AcSGRGKTGGKARAKAKTRSSRAGL
QFPVGRVHRLLRKGNYAQRVGAGAPV
AC6 ILELAGNAARDNKKTRIIPRHLQL

θ-дефенсин павиана

RCVCTRGFCRCVCRRGVC

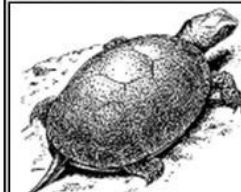
Papio hamadryas



*Capra
hircus*

Бактенецины козы

ChBac5 RFRPPPIRRPPIRPPFNPPFRPPV
RPPFRPPFRPPFRPPPIGFPP-NH2
ChBac3.4 RFRLPFRPPPIRHPHP
FYPPFRRL-NH2
mini-ChBacNa
RRLRPRRRLRPRRPRRPRRPR



*Emys
rubicularis*

β-дефенсины болотной черепахи

TBD1 YDLSKNCRLRGICYIGKC
PRRFFRSGSCSRGNVCCLRF



Aurelia aurita

аурелин медузы

Arenicola marina



Ареницины пескожила

AR1 RWCVYAYVRVGVLVYRRCW
AR2 RWCVYAYVRIRGVLVYRRCW



Разработка синтетических пептидов

Пути повышения антимикробной активности пептидов и снижения нежелательных эффектов

- Создание структурных аналогов АМП путем изменения физико-химических свойств молекул пептидов
- отбор соединений с высокой антимикробной активностью и низкой токсичностью для клеток человека
- Применение АМП в комбинации с другими антимикробными соединениями, с которыми наблюдается синергическое антибактериальное действие, что позволит снизить эффективные концентрации АМП

- Созданы синтетические аналоги природных пептидов врожденного иммунитета животных (протегрин 1, ареницин 1, бактенецин ChBac3.4), которые проявляют высокую активность против мультиантибиотикорезистентных госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов, госпитализированных в реанимационное отделение для лечения COVID-19

	Минимальная ингибирующая концентрация, мкМ (метод серийных разведений в жидкой питательной среде)					
	AP1	AP1-A	Бак3.4	Бак3.4-1	Бак3.4-2	ПГ1
<i>K. pneumoniae</i> 5156	2	2	2	8	8	0,125
<i>K. pneumoniae</i> 5159	1	2	2	8	32	0,25
<i>A. baumannii</i> 5155	1	1	0,25	0,5	0,5	0,125
<i>A. baumannii</i> 5159	1	1	0,25	0,25	0,5	0,125
<i>A. baumannii</i> 5174	1	1	0,25	0,25	0,5	0,0625



Разработка нового типа вакцины для профилактики и терапии COVID-19

Разработана методология и создан первый прототип вакцины

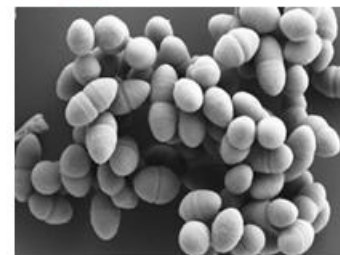
- Ген вируса встроен в геном бактерии-пробиотика
- Сконструированная бактерия (живая вакцина) содержит антигены вируса, на который должны вырабатываться антитела

Конкурентные преимущества

1. Технология запатентована и не имеет мировых аналогов
2. Неинвазивный путь введения – в виде кисломолочного продукта
3. Простота масштабирования
4. Не требует химических стадий синтеза и очистки
5. Не требует жесткого соблюдения условий холодовой цепи

Стадия доклинических исследований

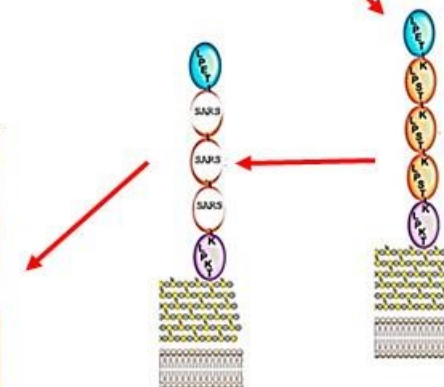
бактерия-пробиотик



SARS-Cov-2



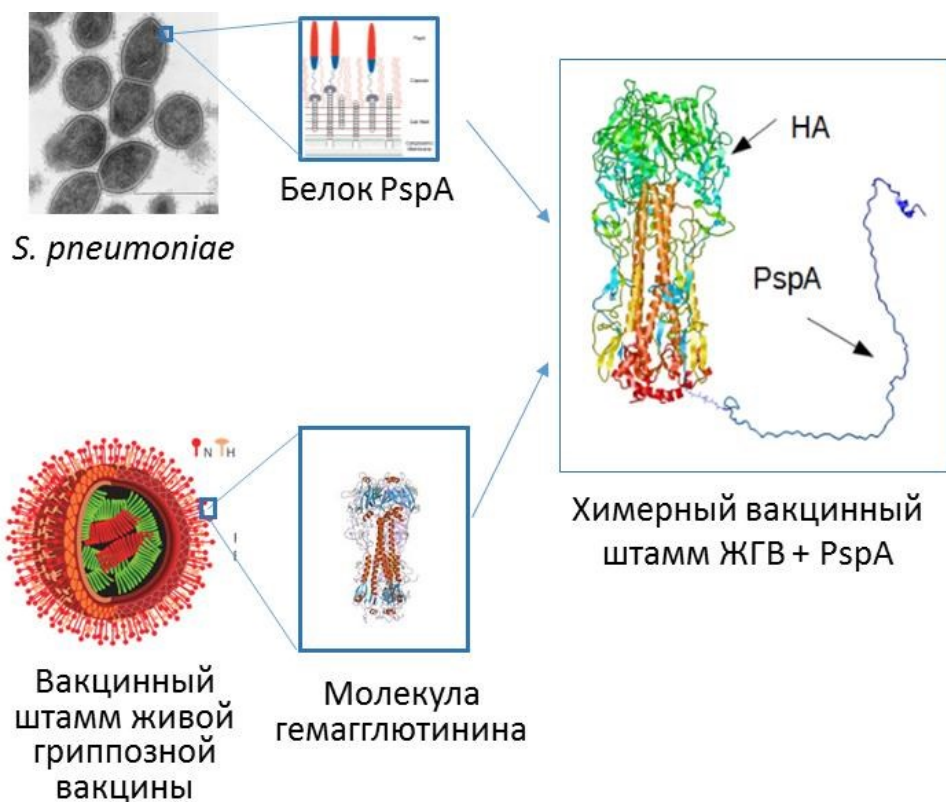
вакцина-пробиотик



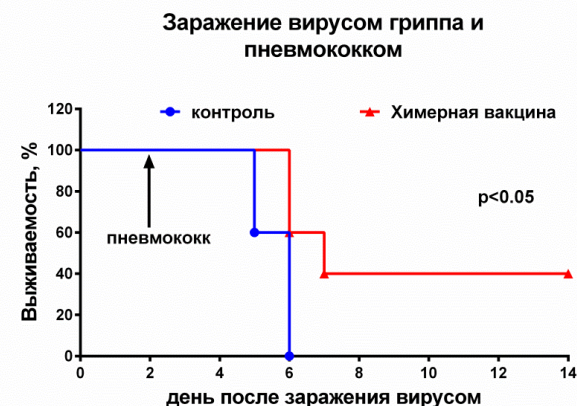
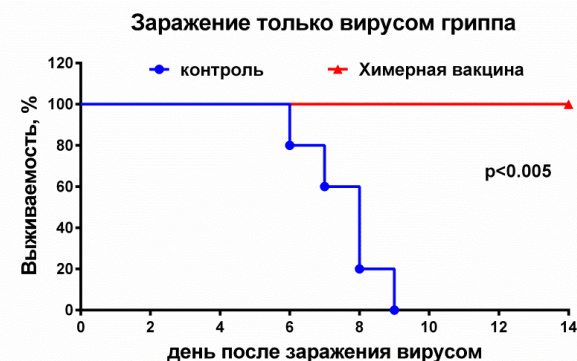


Разработка химерных вирус-бактериальных вакцин на платформе живых гриппозных вакцин

- Конструирование химерных вакцинных штаммов



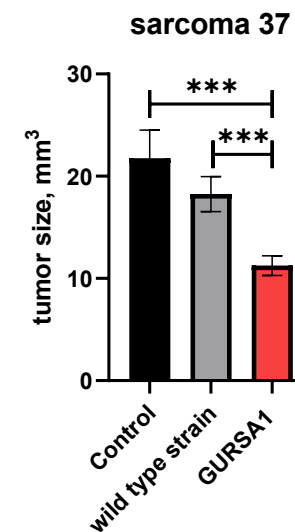
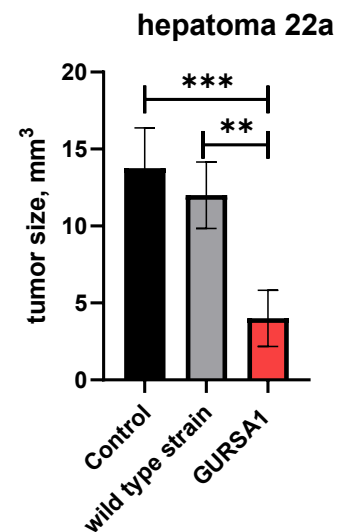
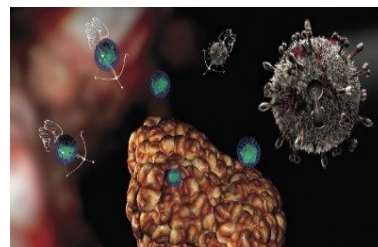
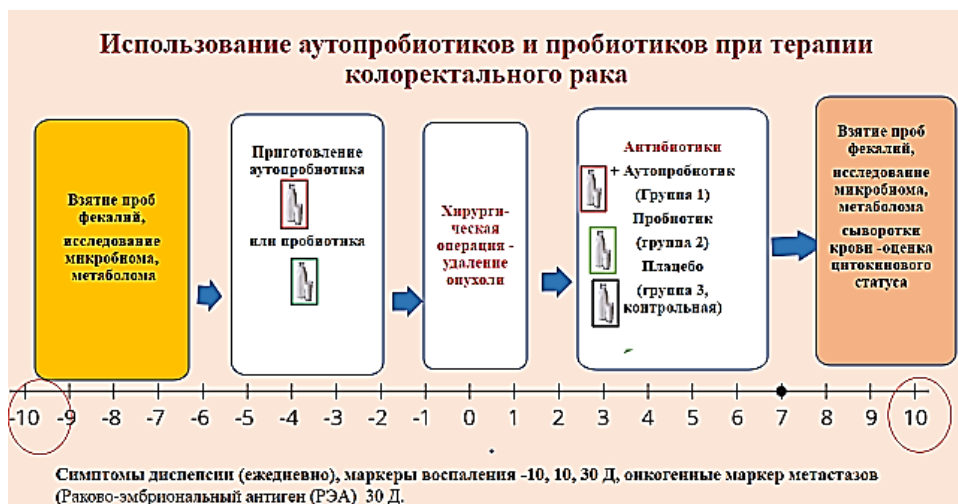
- Оценка защитного потенциала в опытах на мышах





Использование бактерий для терапии онкологических заболеваний

- отработана технология оценки онколитического действия стрептококков (*Streptococcus pyogenes*) в отношении перевиваемых опухолей человека
- сконструирован генетически модифицированный штамм *Streptococcus pyogenes* с пониженной вирулентностью при сохранении онколитических свойств
- разработана методология терапии колоректального рака с использованием аутопробиотических и пробиотических энтерококков.
- Доказано, что коррекция микробиоты кишки с помощью аутопробиотиков и пробиотиков эффективна как в периоперационном периоде, так и в отдаленном послеоперационном периоде (через 6 месяцев)





Персонализированная микробная терапия как подход к лечению метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа

Разработан алгоритм и проведены пилотные исследования

- проанализирован состав микробиоты кишечника пациентов с сахарным диабетом 2 типа и пациентов с метаболическим синдромом в сравнении со здоровыми добровольцами
- показаны существенные сдвиги в составе микробиома при нарушениях углеводного обмена
- разработаны клиничко-лабораторные алгоритмы оценки влияния аутопробиотиков на микробиоту кишечника, иммунную, сердечно-сосудистую, эндокринную и нервную системы организма, качество жизни и когнитивные функции пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа





Как должна осуществляться современная микробная и антимикробная терапия?

КОД ДОСТУПА





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

