

Изучение внутриклеточной активности антибиотиков: значение для клинической практики

Пол М. Тулкенс, MD, PhD *



Клеточная и молекулярная фармакология
Институт изучения лекарственных средств г. Лёвен
Сектор здравоохранения
Université catholique de Louvain
Брюссель, Бельгия



**XVIII международный конгресс по антимикробной терапии
25–27 мая 2016 г., Москва**

***XVIII International Congress «Antimicrobial Therapy»
Moscow, 25-27 May 2016***



With approval of the Belgian Common Ethical Health Platform – visa no. 16/V1/8979/080867

* with slides borrowed from Françoise Van Bambeke and Frederic Peyrusson

Disclosures and slides availability

- Research grants
 - Theravance, Astellas, Targanta, Cerexa/Forest, AstraZeneca, Bayer, GSK, Trius, Rib-X, Eumedica, Debiopharm
 - Belgian Science Foundation (*F.R.S.-FNRS*), Ministry of Health (*SPF*), Walloon and Brussels Regions, European Union (*FP7 programme*)
- Speaking fees
 - Bayer, GSK, Sanofi, Johnson & Johnson, OM-Pharma
- Decision-making and consultation bodies
 - European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST] (General Assembly and steering committee (2010-2012))
 - European Medicines Agency (external ad-hoc expert)
 - US National Institutes of Health (grant reviewing)
 - **Drive-AB [*Driving reinvestment in R&D and responsible use for antibiotics*]** (governance)

Slides: <http://www.facm.ucl.ac.be> → Lectures

Москва снаружи и внутри...



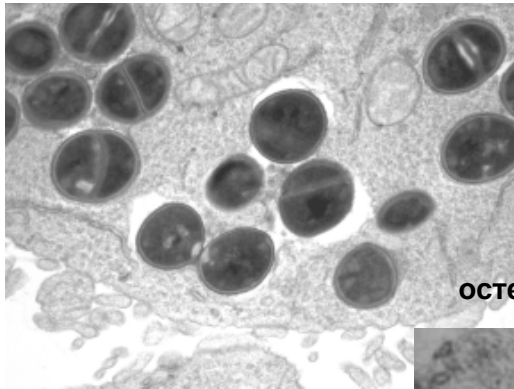
**Зачастую
впечатления ждут
внутри...**

Почему мы хотим изучить внутриклеточную активность антибиотиков?

- Помимо истинных внутриклеточных паразитов (напр., *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycobacteriae*...) довольно большое число "обычных" бактерий является факультативными (напр., *Listeria*) или случайными (напр., *Staphylococci*, *Pseudomonas*...) внутриклеточными паразитами...
- Эти патогены формируют **резервуар** из-за которого возможны **неэффективность терапии** или **рецидивы** инфекций...
- Естественные механизмы защиты в большинстве случаев предотвращают рост и элиминируют бактерии, но не всегда...
- Возможно, Вам придётся помочь назначением **антибиотика**

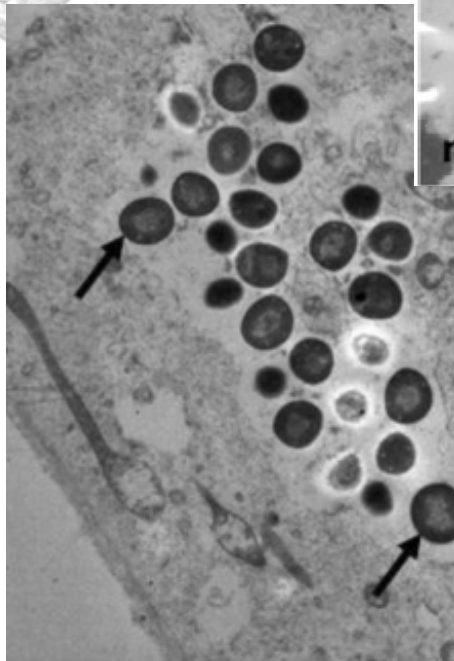
Внутриклеточный *S. aureus*

S. aureus в макрофагах THP-1



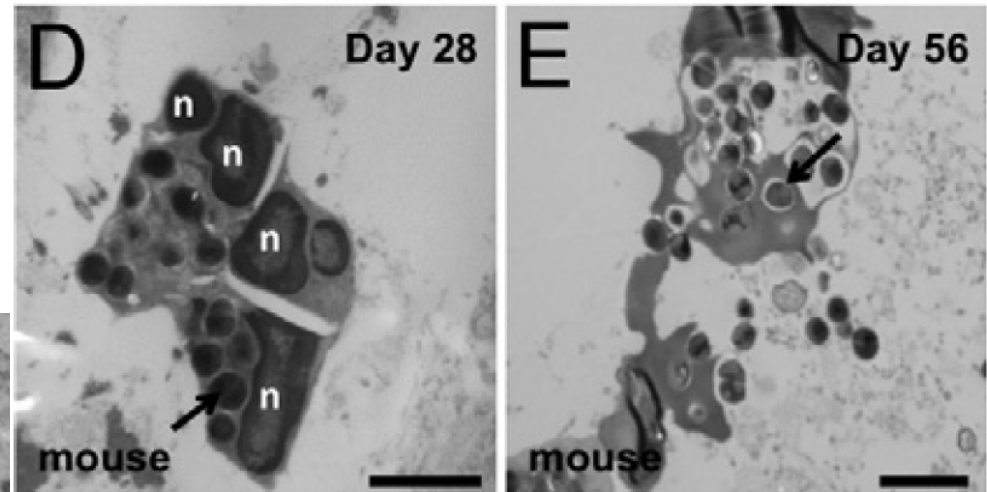
Van Bambeke & Tulkens
неопубликованные данные

S. aureus в
остеобластах человека



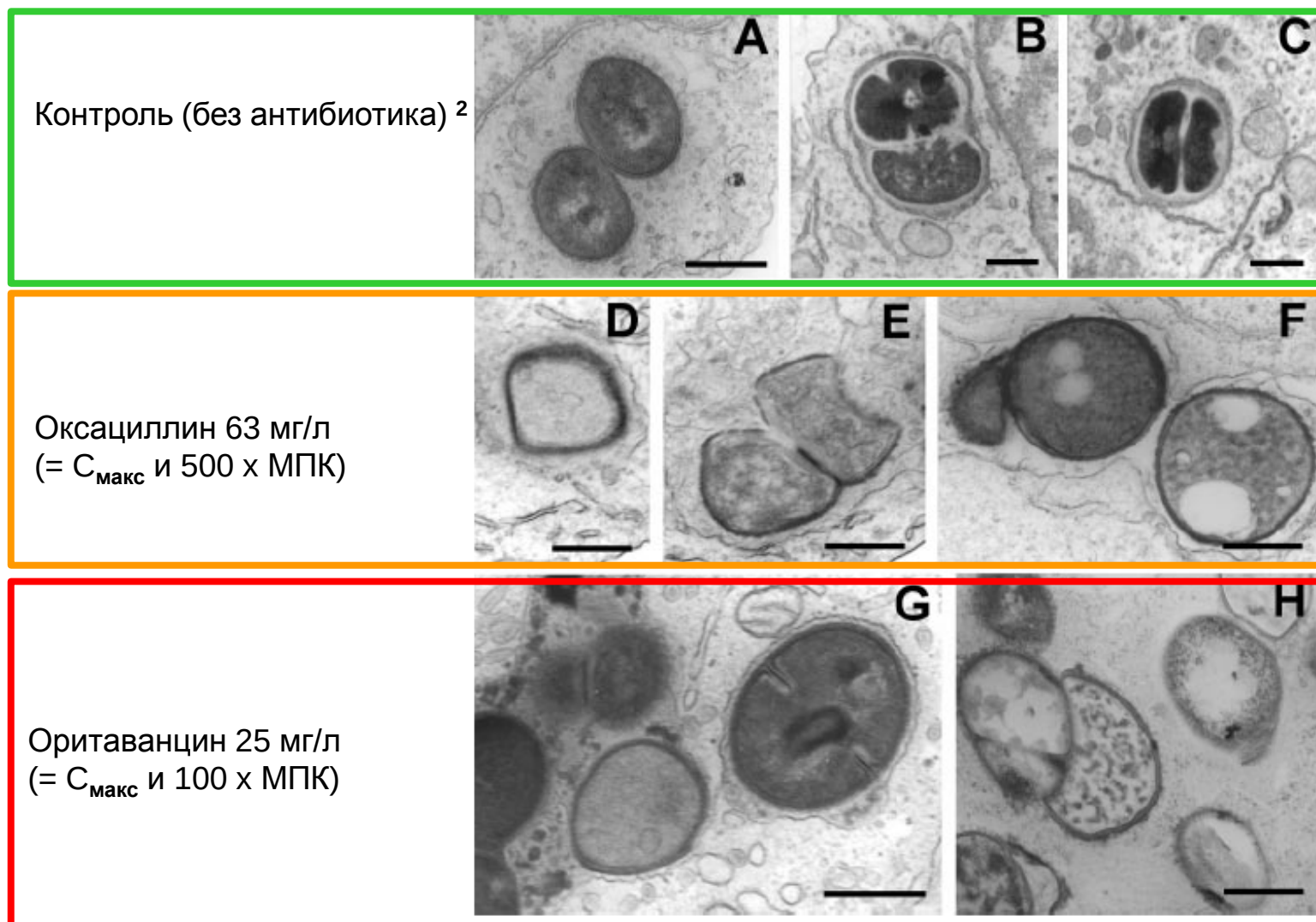
Kalinka *et al.*, Int J Med Microbiol. 2014;
304:1038-49 - PMID: [25129555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129555/)

S. aureus внутри и высвобожденные из нейтрофилов
в модели остеомиелита на мышах



Horst *et al.* Am J Pathol 2012;181:1206–1214 - PMID: [22902429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22902429/)

Все ли антибиотики активны внутри клетки ? ¹



¹ Модель моноцитов THP1 – инкубация 24 ч. Barcia-Macay et al. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:841-851 – PMID: [1649524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1649524/)

² добавлен гентамицин в 1 x МПК для предотвращения роста вне клеток

Внутриклеточная активность антибиотиков

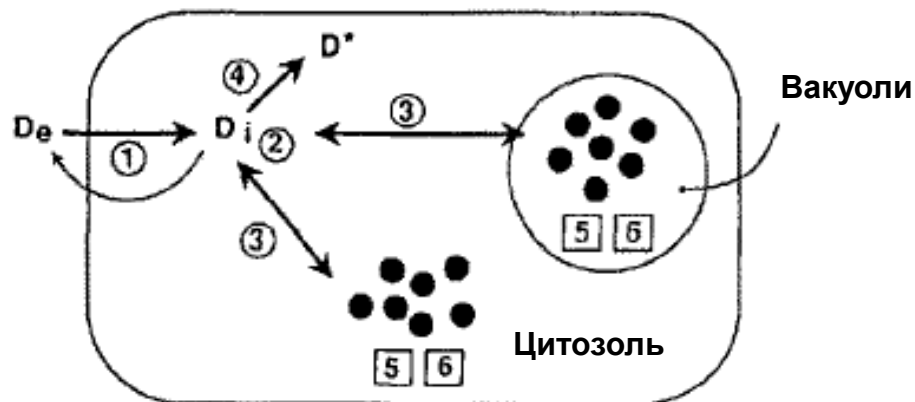
- **Что было известно до нашего времени о фармакокинетике...**
- **Что нас удивило ...**
- **Учитывая фармакодинамику ...**
- **Обновлённая модель ?**

Внутриклеточная активность антибиотиков

- Что было известно до нашего времени о фармакокинетике...
- Что нас удивило...
- Учитывая фармакодинамику...
- Обновлённая модель?

Общепринятое представление в 1991 г.

Активность антимикробных препаратов в отношении внутриклеточных бактерий



De = Препарат вне клетки
Di = Препарат внутри клетки

D* = Метаболиты
● = Бактерия

Показатели
фармакокинетики

Показатели
фармакодинамики

- | | |
|---|------------------------|
| ① Проникновение, удержание | 5 Выражение активности |
| ② Накопление | 6 Бактериальный ответ |
| ③ Внутриклеточное распределение
и биодоступность | |
| ④ Метаболизм и инактивация | |

Рисунок 1. Показатели фармакокинетики и фармакодинамики для
оценки активности антимикробных препаратов
в отношении внутриклеточных микроорганизмов.

Tulkens PM. Intracellular distribution and activity of
antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991
10:100-6. PubMed PMID: [1864271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1864271/).

Какие антибиотики способны накапливаться внутри клеток ?

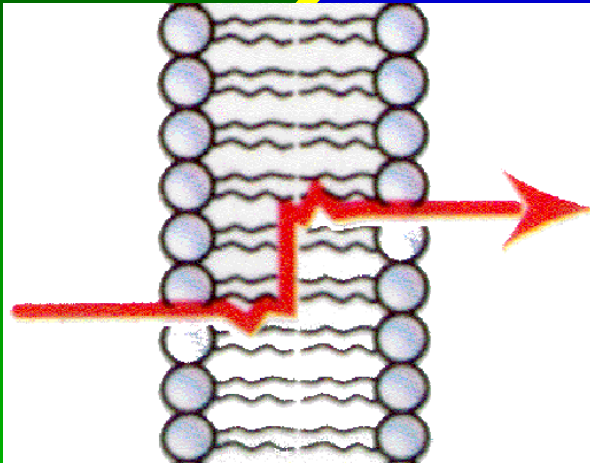
- бета-лактамы: $\leq 1x$
- аминогликозиды: <1 до $2x$
- ансамицины: $2-3x$
- тетрациклины: $2-4x$
- фторхинолоны: $5 - 20x$
- макролиды: 4 до $> 100x$ *
- гликопептиды: 1 до $400x$!! **

* азитромицин, кетолиды

** оритаванцин

Как антибиотики проникают в клетку ?

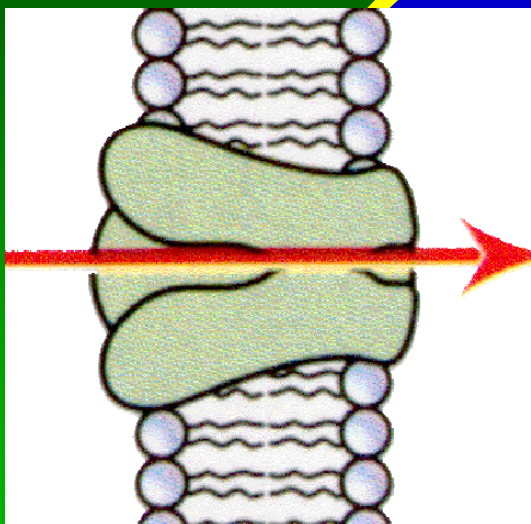
1. диффузия



- ▶ макролиды
- ▶ фторхинолоны
- ▶ тетрациклины
- ▶ ансамицины
- ▶ β -лактамы,
- ▶ ...

Как антибиотики проникают в клетку ?

2. поступление с посредником-переносчиком

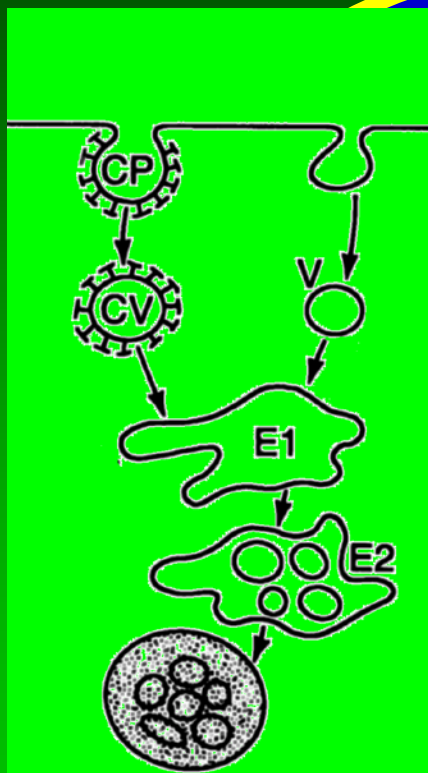


- специальная структура
- (иногда энергезависимо)
- насыщаемо
- конкуренция с аналогами

Значительные отличия
между разными типами
клеток

Как антибиотики проникают в клетку ?

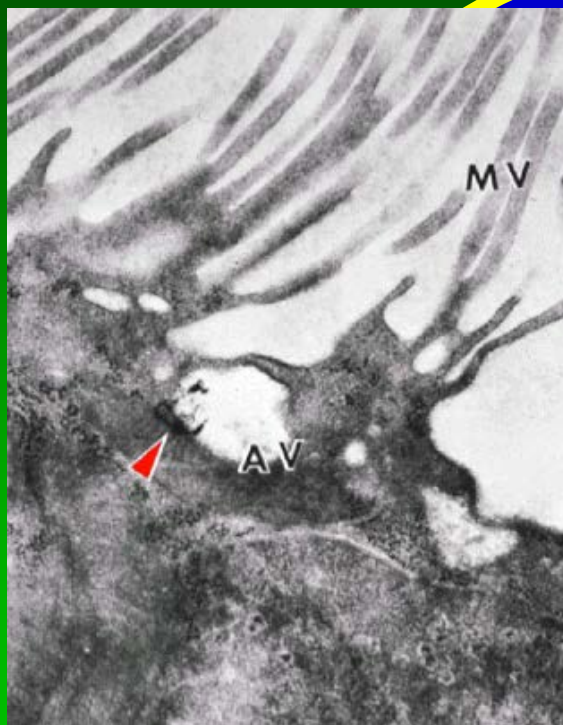
3. ПИНОЦИТОЗ



- ▶ аминогликозиды
- ▶ гликопептиды

Как антибиотики проникают в клетку ?

Рецептор-опосредованный пиноцитоз в коре почек



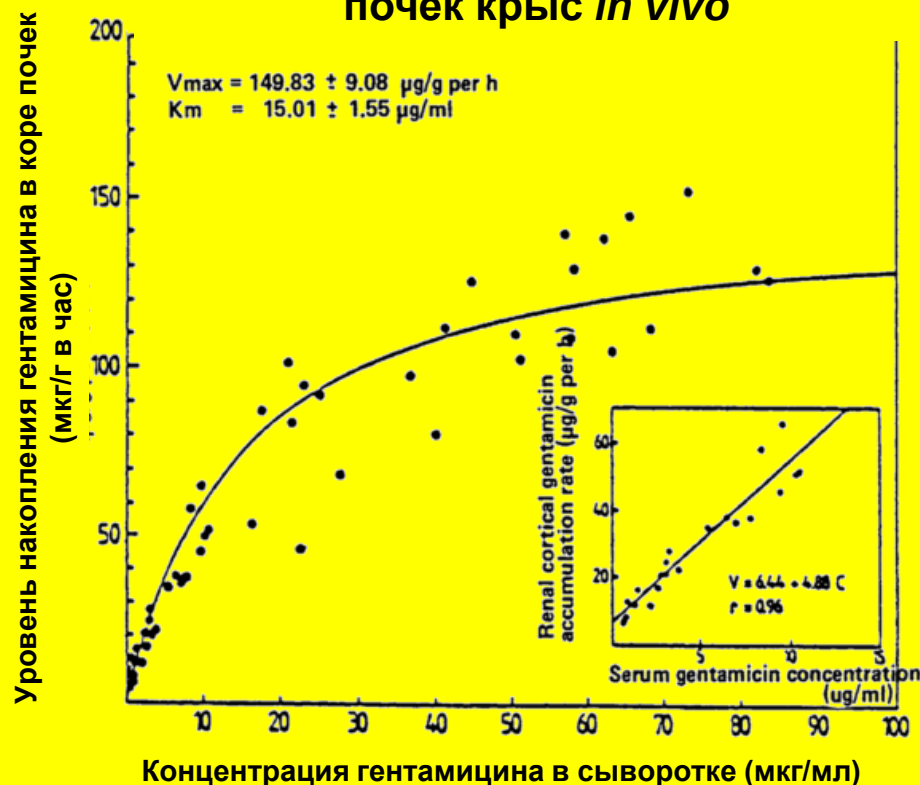
Связывание с мегалином и кислыми фосфолипидами

Silverblatt & Kuehn C. *Kidney Int.* 1979;15:335-45 - PMID: [513493](#)

Moestrup *et al.* *J Clin Invest.* 1995;96:1404-13 – PMID: [7544804](#)

Sastrasinh *et al.* *J Pharmacol Exp Ther* 1982;222:350-8 - PMID: [7097555](#)

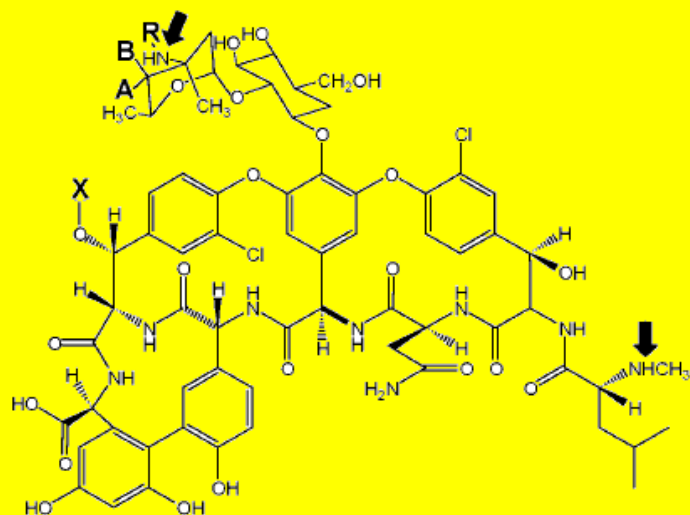
Накопление гентамицина в коре почек крыс *in vivo*

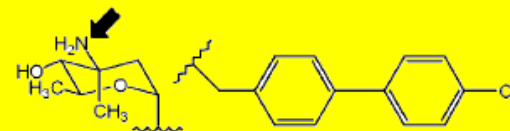


Giuliano *et al.* *J Pharmacol Exp Ther* 1986;236:470-5 - PMID: [3944768](#)

Как антибиотики проникают в клетку ?

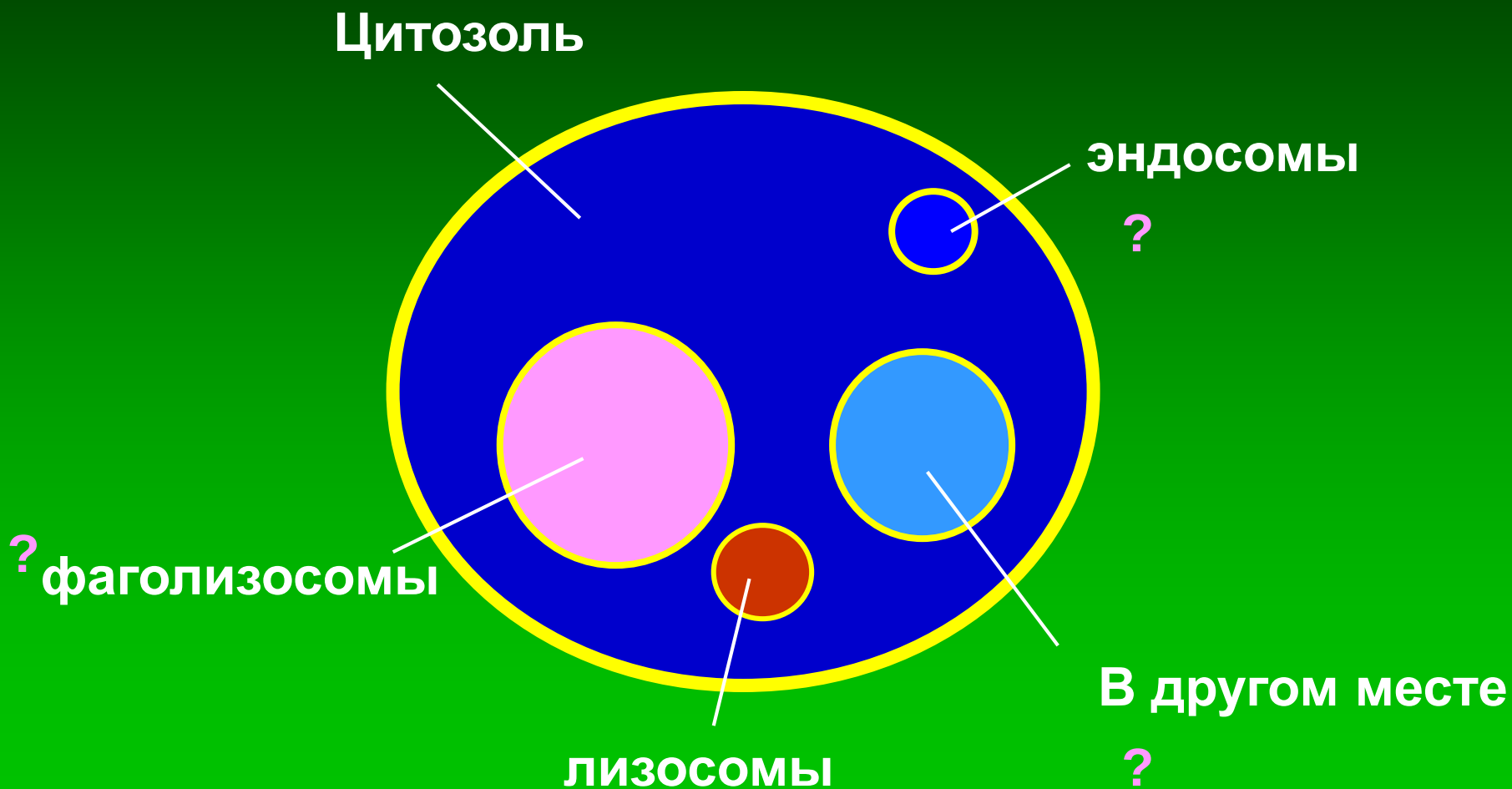
Связывание с мембраной и захват липогликопептидов



	A	B	X	R
Ванкомицин	H	OH	H	H
Оритаванцин	OH	H		

Van Bambeke *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2853-2860 – PMID: [15273091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15273091/)

Но внутри клетки, где находятся препараты?



Внутриклеточная локализация: быстрый ответ?

Цитозоль

- фторхинолоны
- бета-лактамы
- ансамицины
- макролиды (1/3)

ЭНДОСОМЫ

?

? фаголизосомы

- макролиды (2/3)
- аминогликозиды

ЛИЗОСОМЫ

фагосомы

?

Итак, что мы знаем, в двух словах ...

Фармако-химический класс	Антибиотик	Уровень накопления в состоянии равновесия (C _с /C _е)	Клеточные концентрации в состоянии равновесия (мг/л)	Достижение состояния равновесия	Основная локализация внутри клетки			
Бета-лактамы	Все	<1	~20-50	Быстро	Цитозоль			
Макролиды	Эритромицин	4-10	~40-150	Умеренно (несколько часов)	2/3 – лизосомы 1/3 – цитозоль			
	Кларитромицин Рокситромицин Телитромицин	10-50	~20-400					
	Азитромицин	40-300	~16-120					
	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин Левифлоксацин Грепафлоксацин	4-10			~16-40	Быстро (<1 часа) до мгновенно (<5 минут)	Цитозоль
Моксифлоксацин Гареноксацин Гемифлоксацин		10-20	~40-80					
Аминогликозиды		Все	2-4 (через несколько дней)	~40-80	Медленно (несколько дней)	Лизосомы		
Линкозамиды		Клиндамицин	5-20	~50-200	Быстро	Неизвестно		
	Линкомицин	1-4	~15-60					
Тетрациклины	Предположительно все	1-4	~2-12	Неизвестно	Неизвестно			
Ансамицины (рифамицины)	Рифампин	2-10	~36-180	Неизвестно	Неизвестно			
	Рифапентин	60-80	~1200-1600					
Гликопептиды	Ванкомицин	8 (через 24 ч)	~400	Медленно (несколько часов)	Лизосомы (почки)			
	Тейкопланин	60	~6000		Неизвестно			
	Оритаванцин	150-300 (через 24 ч)	~3750-7500		Лизосомы			
	Телаванцин	50 (через 24 ч)	~4500		Лизосомы			
Оксазолидиноны	Линезолид	~1	~20	Неизвестно	Неизвестно			

Заимствовано из Van Bambeke *et al.*, Curr Opin Drug Discov Devel 2006;9:218-230 – PMID: [16566292](#)

Но как это приведёт нас к активности ?



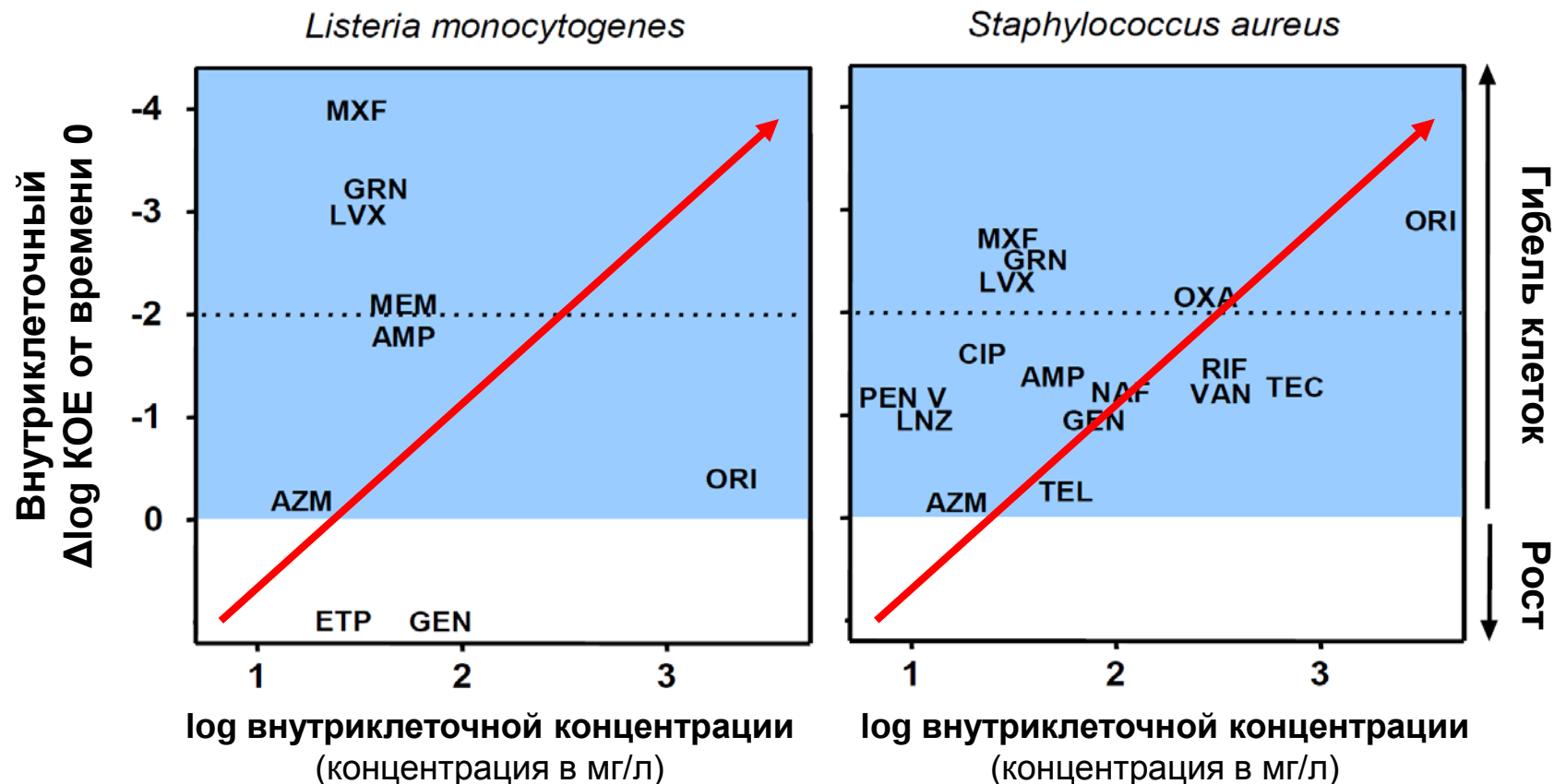
Ph. Geluck, с разрешения автора

* Заимствовано из презентации на ECCMID в 2002

Внутриклеточная активность антибиотиков

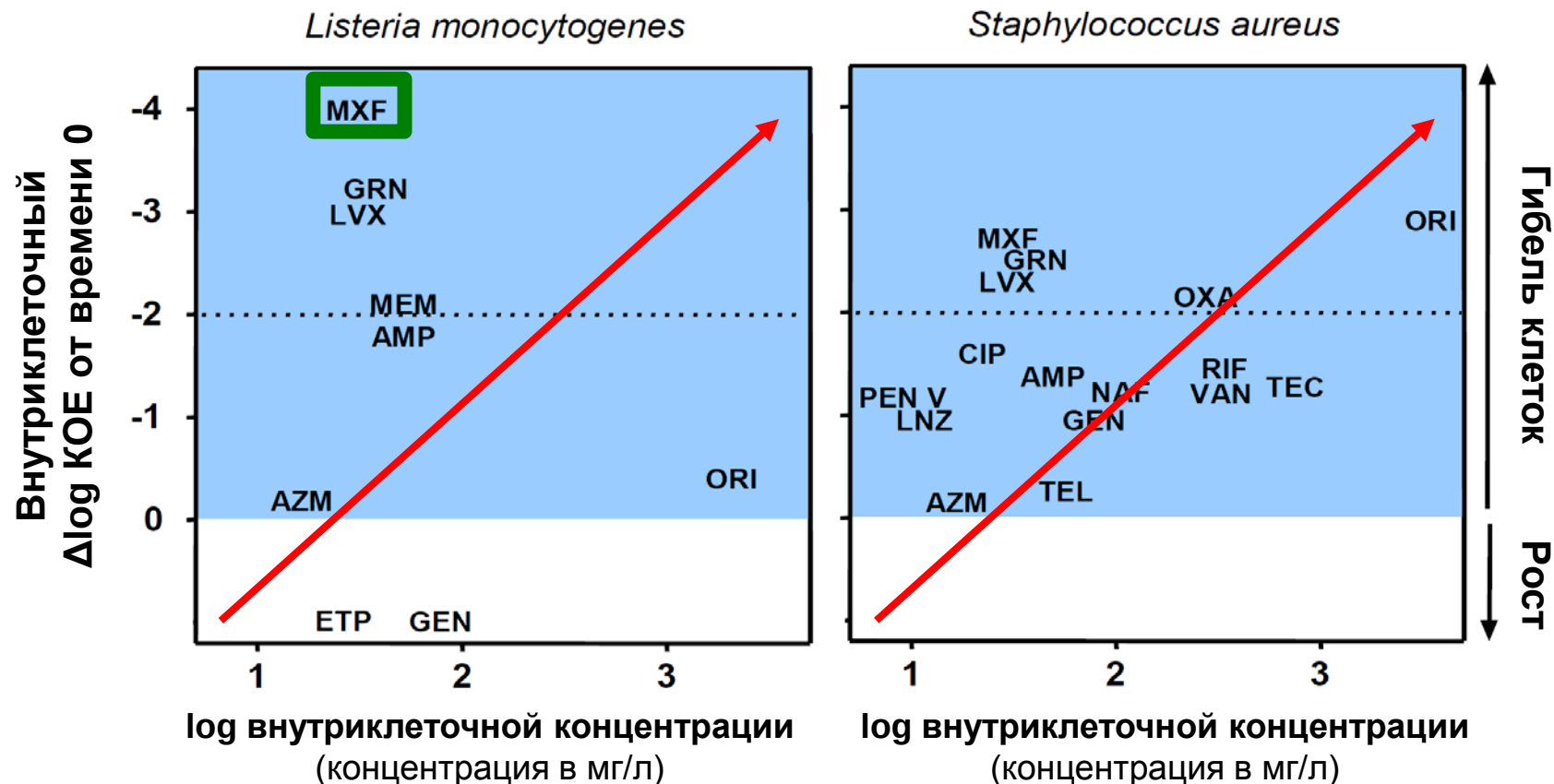
- Что было известно до нашего времени о фармакокинетике...
- **Что нас удивило...**
- Учитывая фармакодинамику...
- Обновлённая модель?

Внутриклеточная активность не связана напрямую с накоплением



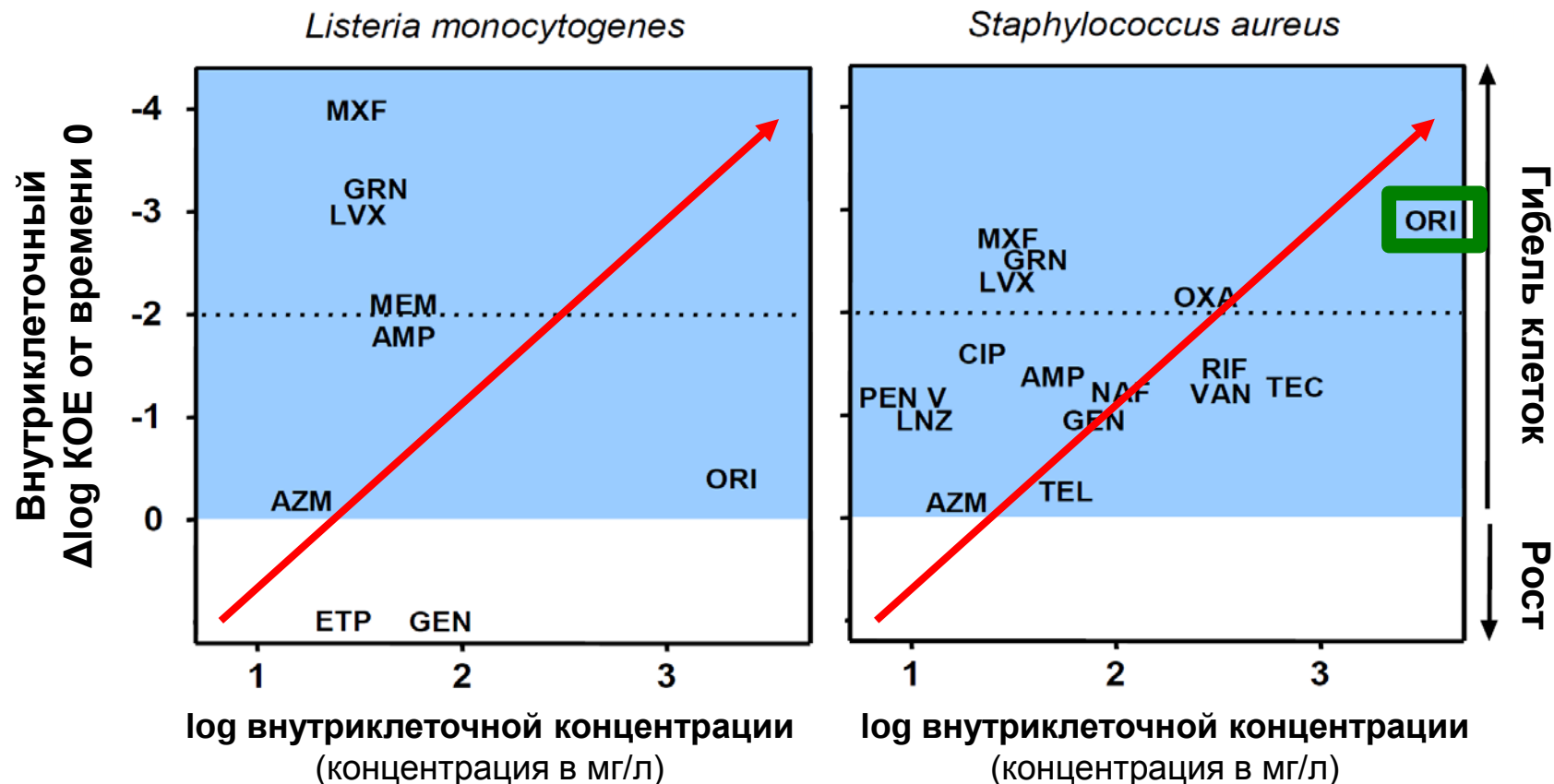
AMP=ампициллин; AZM=азитромицин; CIP=ципрофлоксацин; ETP=эртапенем; GEN=гентамицин; GRN=гаренофлоксацин; LNZ=линезолид; LVX=левофлоксацин; MEM=меропенем; MXF=моксифлоксацин; NAF=нафциллин; ORI=оритаванцин; OXA=оксациллин; PEN V=пенициллин V; RIF=рифампицин; TEC=тейкопланин; TEL=телитромицин; VAN=ванкомицин

Внутриклеточная активность не связана напрямую с накоплением



AMP=ампициллин; AZM=азитромицин; CIP=ципрофлоксацин; ETP=эртапенем; GEN=гентамицин; GRN=гаренофлоксацин; LNZ=линезолид; LVX=левофлоксацин; MEM=меропенем; **MXF=моксифлоксацин**; NAF=нафциллин; ORI=оритаванцин; OXA=оксациллин; PEN V=пенициллин V; RIF=рифампицин; TEC=тейкопланин; TEL=телитромицин; VAN=ванкомицин

Внутриклеточная активность не связана напрямую с накоплением



AMP=ампициллин; AZM=азитромицин; CIP=ципрофлоксацин; ETP=эртапенем; GEN=гентамицин; GRN=гаренофлоксацин; LNZ=линезолид; LVX=левофлоксацин; MEM=меропенем; MXF=моксифлоксацин; NAF=нафциллин; **ORI=оритаванцин**; OXA=оксациллин; PEN V=пенициллин V; RIF=рифампицин; TEC=тейкопланин; TEL=телитромицин; VAN=ванкомицин

Adapted from Van Bambeke *et al.*, Curr Opin Drug Discov Devel 2006;9:218-230 – PMID: [16566292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16566292/)

Таким образом, получаем очевидный вывод

"Только накопление"

может не являться ключевым свойством

**Один
размер
не для всех**



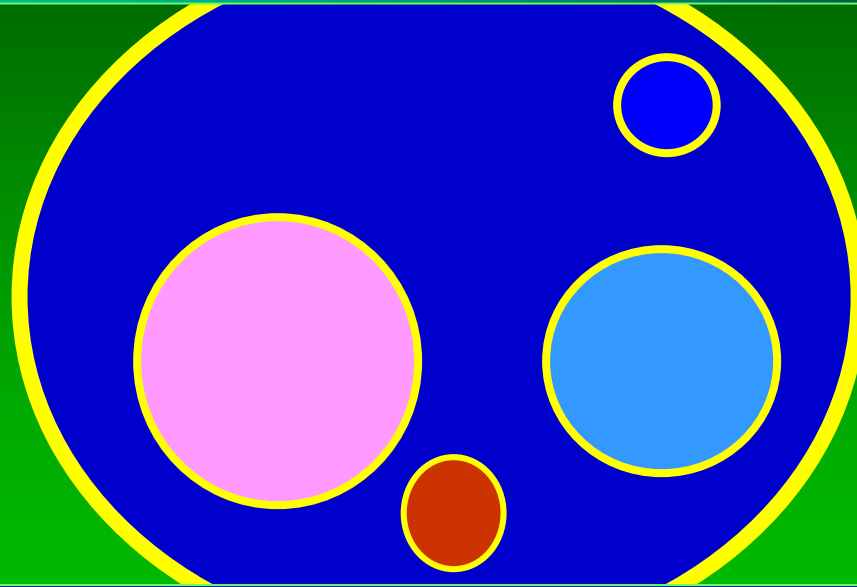
**Каждый класс антибиотиков / бактерий и их
сочетания могут требовать отдельного изучения**

Внутриклеточная биодоступность антибиотиков?

Высокая

Слабая

Отсутствует

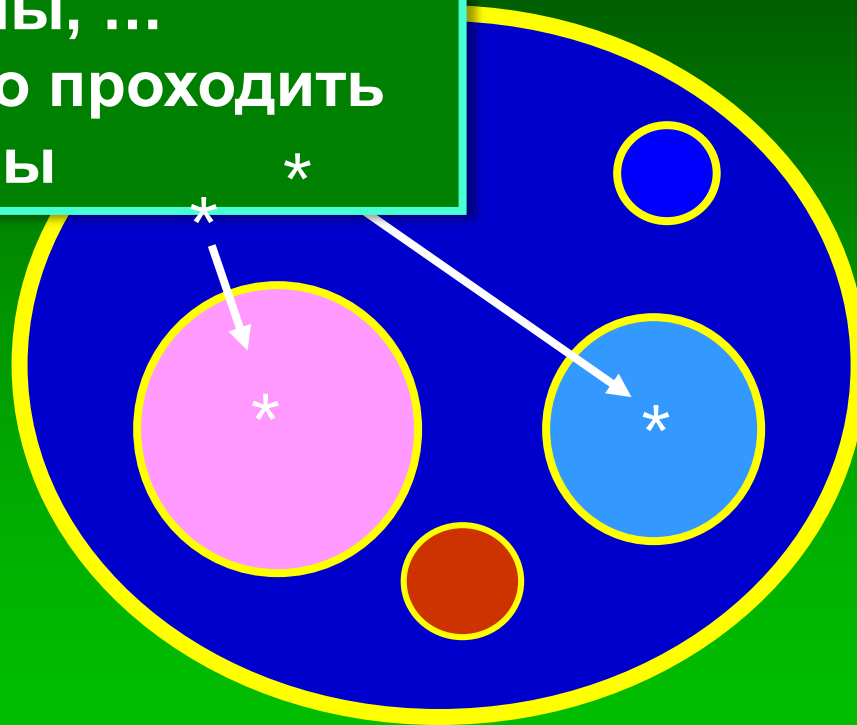


ФХ / оксазолидиноны / β -лактамы

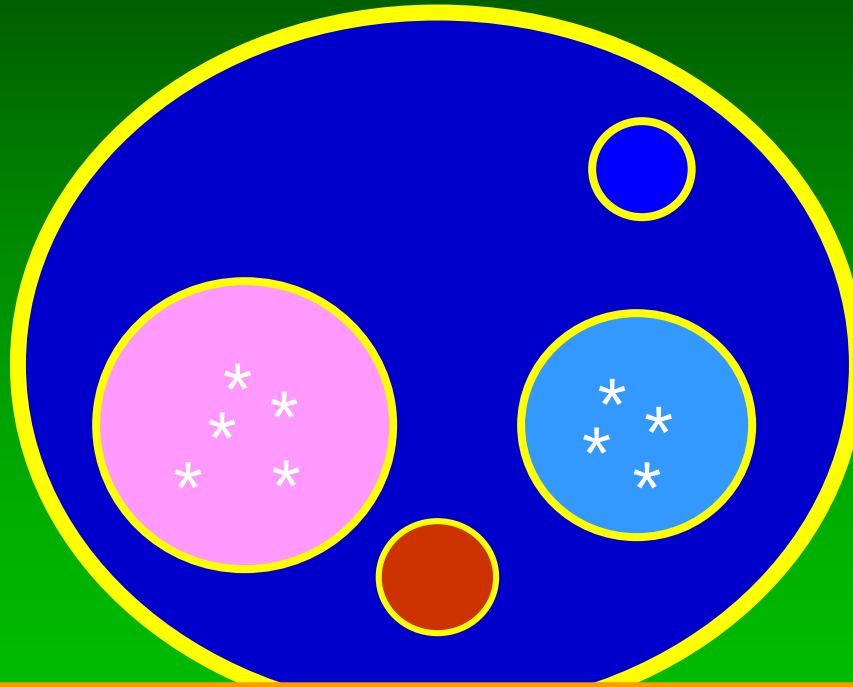
Макролиды / аминогликозиды

Внутриклеточная биодоступность антибиотиков?

Фторхинолоны,
β-лактамы,
оксазолидиноны, ...
могут свободно проходить
через мембраны



Внутриклеточная биодоступность антибиотиков?



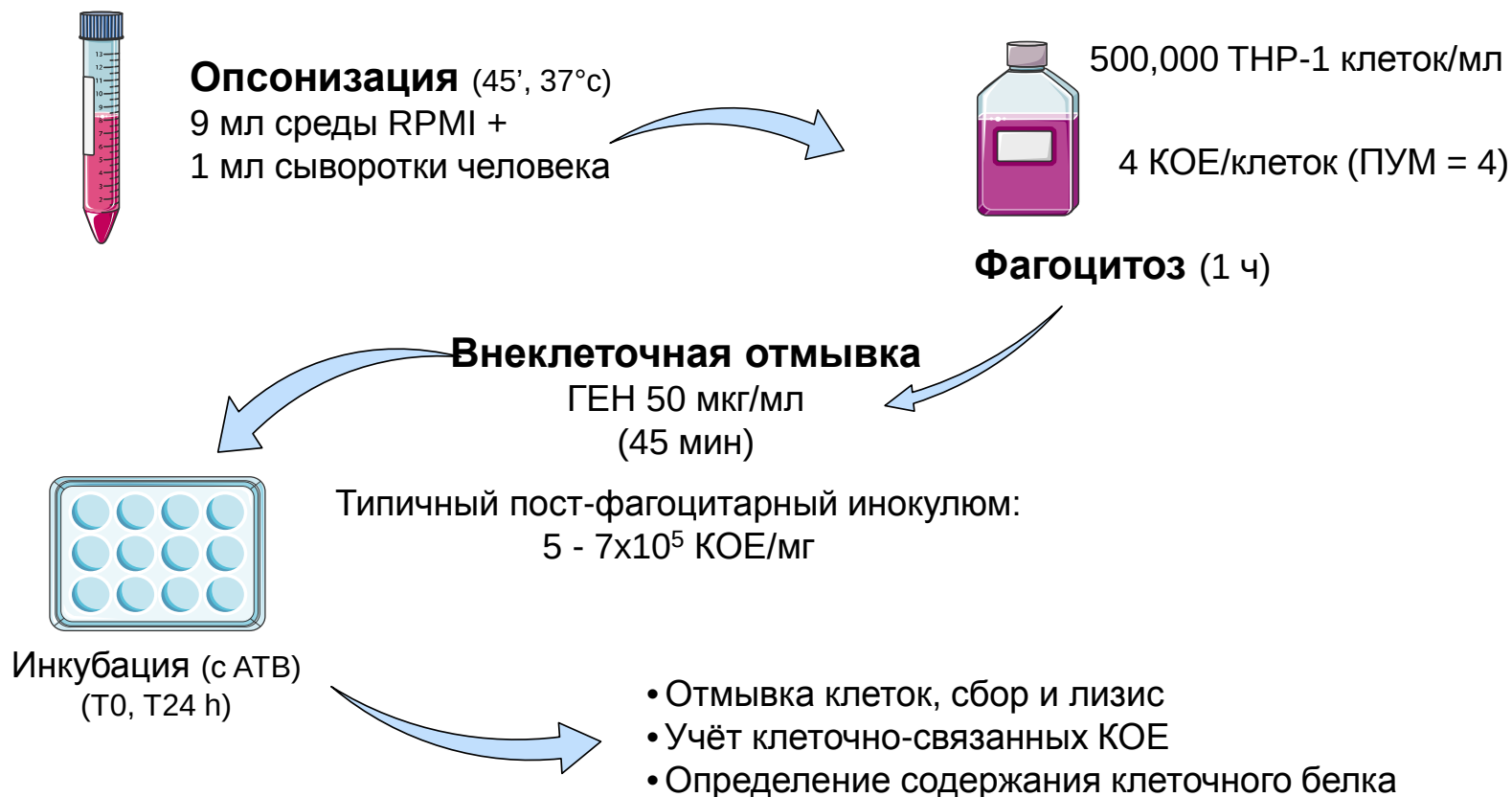
Напротив, плохо проникающие антибиотики (аминогликозиды, оритаванцин и др.) или подверженные протонному захвату и изоляции (макролиды и др.), могут оставаться в месте связывания ...

Внутриклеточная активность антибиотиков

- Что было известно до нашего времени о фармакокинетике...
- Что нас удивило...
- **Учитывая фармакодинамику...**
- Обновлённая модель?

24ч фармакодинамическая модель доза-эффект

1. Воздействие на клетку широким диапазоном внеклеточных концентраций антибиотика

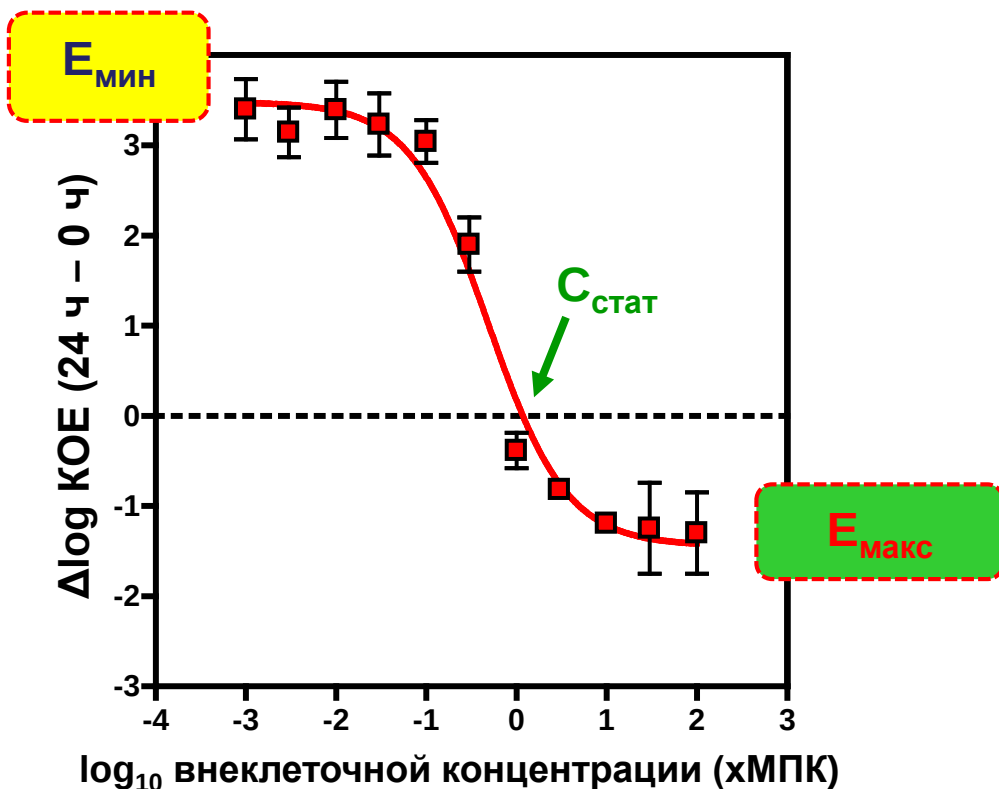


На примере *S. aureus*.
Схожий дизайн для других бактерий

Buyck et al. In vitro Models for the Study of the Intracellular Activity of Antibiotics;
In "Bacterial Persistence", Molecular Biology Laboratory Protocols Series, J. Michiels and M.
Fauvart, editors, 2016, p 147-157 - DOI: [10.1007/978-1-4939-2854-5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2854-5)

Интерпретация результатов 24ч модели доза-эффект

2. Анализ ответа



$E_{\text{мин}}$: количество КОЕ растёт (в единицах $\log_{10}$) в течение 24 ч в сравнение с соответствующим начальным инокулюмом, что показано для бесконечно малых концентраций антибиотика

Статическая концентрация ($C_{\text{стат}}$): содержание препарата вне клетки, которое подавляет видимый бактериальный рост (количество КОЕ равно начальному инокулюму)

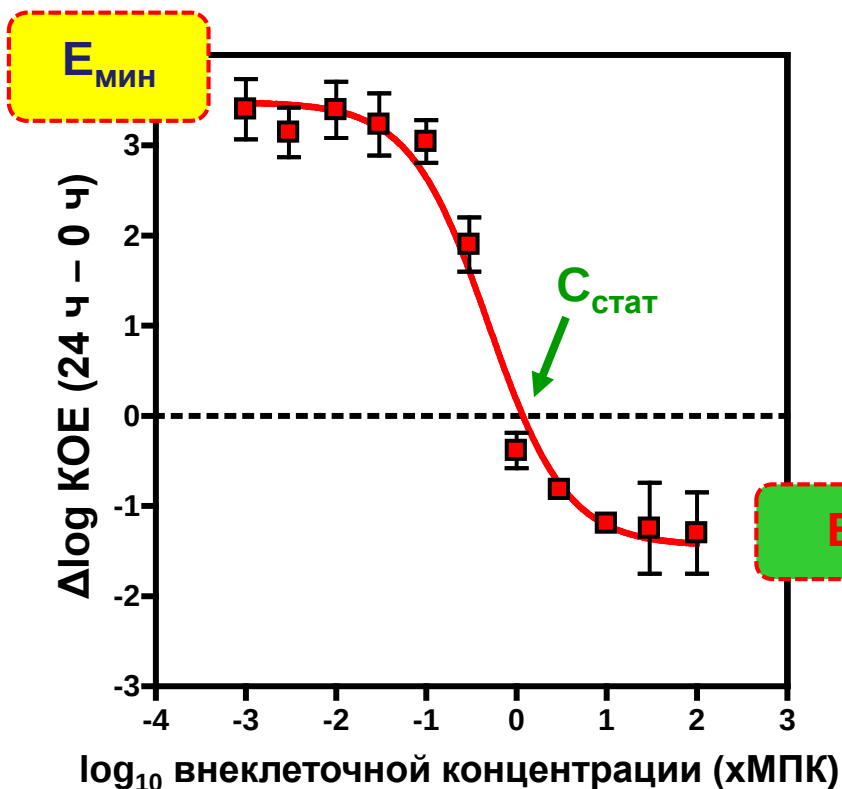
$E_{\text{макс}}$: количество КОЕ снижается (в единицах $\log_{10}$) в течение 24 ч в сравнение с соответствующим начальным инокулюмом, что показано для бесконечно больших концентраций антибиотика

Reference: Barcia-Macay M, Seral C, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F.

Pharmacodynamic evaluation of the intracellular activity of antibiotics against *Staphylococcus aureus* in a model of THP-1 macrophages. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2006) 50:841-851 – PMID: [16495241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495241/)

Интерпретация результатов 24ч модели доза-эффект

2. Анализ ответа



$E_{\text{мин}}$: количество КОЕ растёт (в единицах $\log_{10}$) в течение 24 ч в сравнении с начальным количеством КОЕ

Бактерия !

показано для бесконечно малых концентраций антибиотика

Статическая концентрация ($C_{\text{стат}}$):

концентрация антибиотика, при которой количество КОЕ равно начальному инокулюму (не происходит ни роста, ни гибели бактерий)

Потенциал !

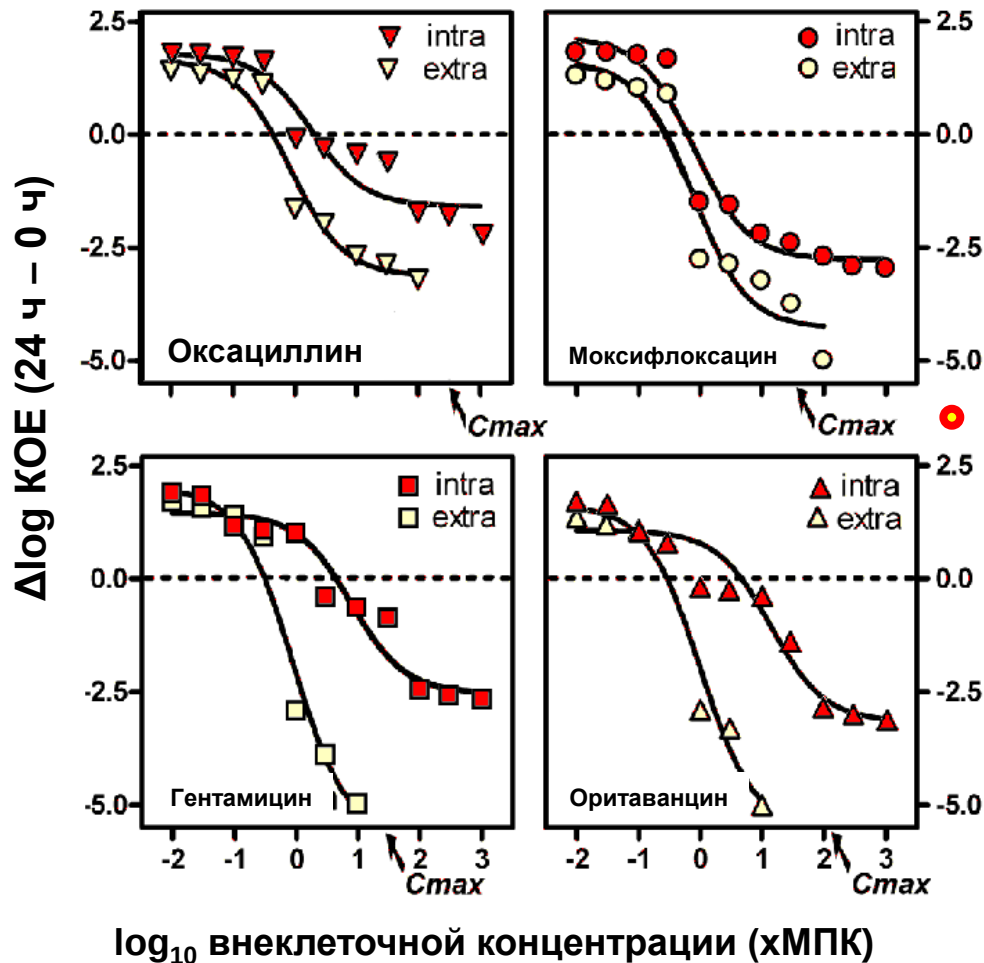
$E_{\text{макс}}$: количество КОЕ снижается (в единицах $\log_{10}$) в течение 24 ч в сравнении с соответствующим контролем

Максимальный эффект

Reference: Barcia-Macay M, Seral C, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Valleron AJ. Pharmacodynamic evaluation of the intracellular activity of antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Chemother* (2006) 50:841-851 – PMID: [16495241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495241/)

Одинакова ли внеклеточная и внутриклеточная активность ?

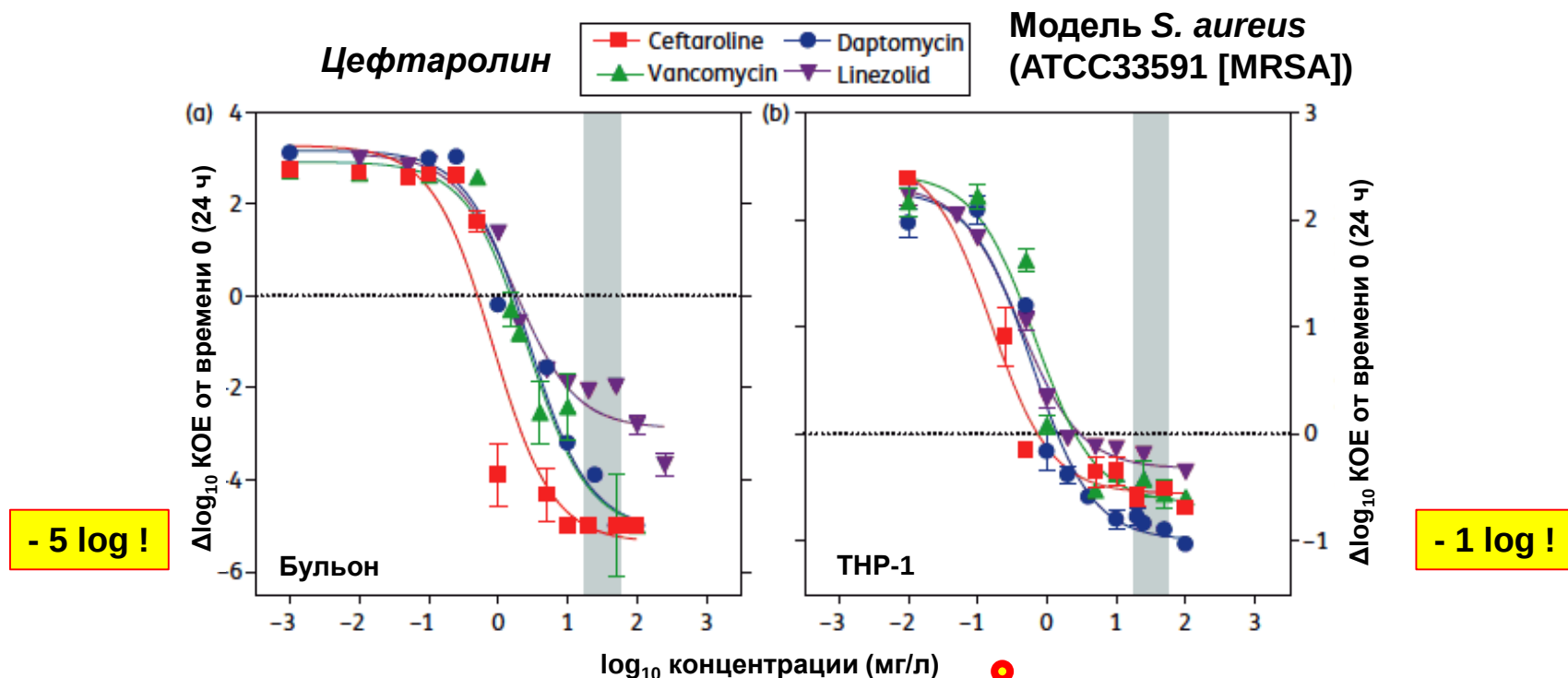
Модель *S. aureus* (ATCC25223)



Сравните
внутри- и
внеклеточную
активность E_{max}

Barcia-Macay et al. Antimicrob Agents Chemother (2006) 50:841-851 – PMID: [16495241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16495241/)

Внутриклеточная $E_{\text{макс}}$ антибиотиков значительно ниже...



Концентрация-зависимая активность четырёх антистафилококковых антибиотиков в отношении внеклеточных [МНВ бульон pH=7,4 (а)] и внутриклеточных [THP-1 моноциты (б)] форм штамма *S. aureus* ATCC 33591 (MRSA). Для данного эксперимента были использованы чувствительные клетки. Клетки были инкубированы в течение 24 ч в присутствии возрастающих концентраций антибиотика (все значения в мкг/мл). Точки данных показывают изменение числа КОЕ ($\log_{10}$) на мл среды (бульон) или на мг клеточного белка (THP-1). Значимых отличий в амплитуде изменений между бактериями в бульоне и бактериями в культуре клеток не наблюдалось (а) и от -1 до 3 в диаграмме (б), со снижением горизонтальной, показывающей нулевое значение (сравнение с изначальным, пост-фагоцитарным инокулюмом). Все значения являются $\pm$ CO (n=2 или 3, когда виден только один символ). Минимальный порог распознавания соответствует снижению КОЕ до 10⁻⁵ (бульон) или 10⁻¹ (THP-1) от изначального инокулюма. Серая зона показывает диапазон максимальных сыровороточных концентраций антибиотиков (20-57 мг/л на основе следующих значений $C_{\text{макс}}$: цефтаролин: 21 мг/л; ванкомицин: 20-50 мг/л; даптомицин: 37 мг/л; линезолид: 15-20 мг/л).

Melard et al. J Antimicrob Chemother (2013) 68: 648–658 – PMID: [23188792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23188792/)

Сравнение $E_{\text{макс}}$ ^а

Класс антибиотика	Молекула*	$E_{\text{макс}}$ ($\Delta \log_{10}$ КОЕ через 24ч)	
		Внеклеточная**	Внутриклеточная
бета-лактамы	оксациллин ¹	-3.1	-1.6
	цефтаролин ²	-5.4	-0.6
липopeптиды	даптомицин ²	-5.1	-1.0
фторхинолоны	моксифлоксацин ⁴	-4.8	-2.0
	ципрофлоксацин ⁵	-4.9	-1.6
пирролоцитозины	RX-P873 ⁶	-4.2	-0.7
пептиды (дефенсины)	NZ2114 ⁷	-4.1	-1.5
ингибитор деформилазы	GSK1322322 ³	-4.8	-0.4
гликопептиды	ванкомицин ²	-5.1	-0.6
липогликопептиды	оритаванцин ¹	-5.5	-3.1
оксазолидиноны	линезолид ²	-2.9	-0.3

* все молекулы, кроме линезолида, имеют выраженный бактерицидный эффект по общепринятым измерениям МБК/МПК

** предел распознавания: -5,5 $\log_{10}$ единиц

Ссылки: ¹ AAC (2006) 50:841-851; ² JAC (2013) 68: 648–658; ³ AAC (2015) 59:5747-5760; ⁴ JAC (2011) 66:596-607; ⁵ IJAA (2011) 38:52-59; ⁶ AAAC (2015) 59:4750-4758; ⁷ JAC (2010) 65:1720-1724

^а Напоминание: $E_{\text{макс}}$ это максимальное уменьшение изначального инокулюма для бесконечно больших концентраций препарата

Сравнение $E_{\text{макс}}$ ^а

Класс антибиотика	Молекула*	E _{макс} ($\Delta \log_{10}$ КОЕ через 24ч)	
		Внеклеточная**	Внутриклеточная
бета-лактамы	оксациллин ¹	-3.1	-1.6
	цефтаролин ²	-5.4	-0.6
липopeптиды	даптомицин ³	-5.1	-1.0
фторхинолоны	ципрофлоксацин ⁴	-4.1	-2.0
пирролоцитозины	ципрофлоксацин ⁴	-1.6	-1.6
	ципрофлоксацин ⁴	-0.7	-0.7
пептиды (дефенсины)	каталептин ⁵	-1.5	-1.5
ингибитор деформилации	ингибитор деформилации ⁶	-0.4	-0.4
гликопептиды	ванкомицин ⁷	-0.6	-0.6
липогликопептиды	оритаванцин ⁷	-5.5	-3.1
оксазолидиноны	линезолид ²	-2.9	-0.3

Перенесённая однажды в бульон, выживающая внутри клетки бактерия имеет такую же МПК, как и внеклеточная!

* все молекулы, кроме линезолида, имеют выраженный бактерицидный эффект по общепринятым измерениям МБК/МПК

** предел распознавания: -5,5 $\log_{10}$ единиц

Ссылки: ¹ AAC (2006) 50:841-851; ² JAC (2013) 68: 648–658; ³ AAC (2015) 59:5747-5760; ⁴ JAC (2011) 66:596-607; ⁵ IJAA (2011) 38:52-59; ⁶ AAAS (2015) 59:4750-4758; ⁷ JAC (2010) 65:1720-1724

^а Напоминание: $E_{\text{макс}}$ это максимальное уменьшение изначального инокулюма для бесконечно больших концентраций препарата

Некоторые антибиотики лучше... ^а

Класс антибиотика	Молекула*	E _{макс} ($\Delta\log_{10}$ КОЕ через 24ч)	
		Внеклеточная**	Внутриклеточная
бета-лактамы	оксациллин ¹	-3.1	-1.6
	цефтаролин ²	-5.4	-0.6
липопептиды	даптомицин ²	-5.1	-1.0
фторхинолоны	моксифлоксацин ⁴	-4.8	-2.0
	ципрофлоксацин ⁵	-4.9	-1.6
пирролоцитозины	RX-P873 ⁶	-4.2	-0.7
пептиды (дефенсины)	NZ2114 ⁷	-4.1	-1.5
ингибитор деформилазы	GSK1322322 ³	-4.8	-0.4
гликопептиды	ванкомицин ²	-5.1	-0.6
липогликопептиды	оритаванцин ¹	-5.5	-3.1
оксазолидиноны	линезолид ²	-2.9	-0.3

* все молекулы, кроме линезолида, имеют выраженный бактерицидный эффект по общепринятым измерениям МБК/МПК

** предел распознавания: -5,5 $\log_{10}$ единиц

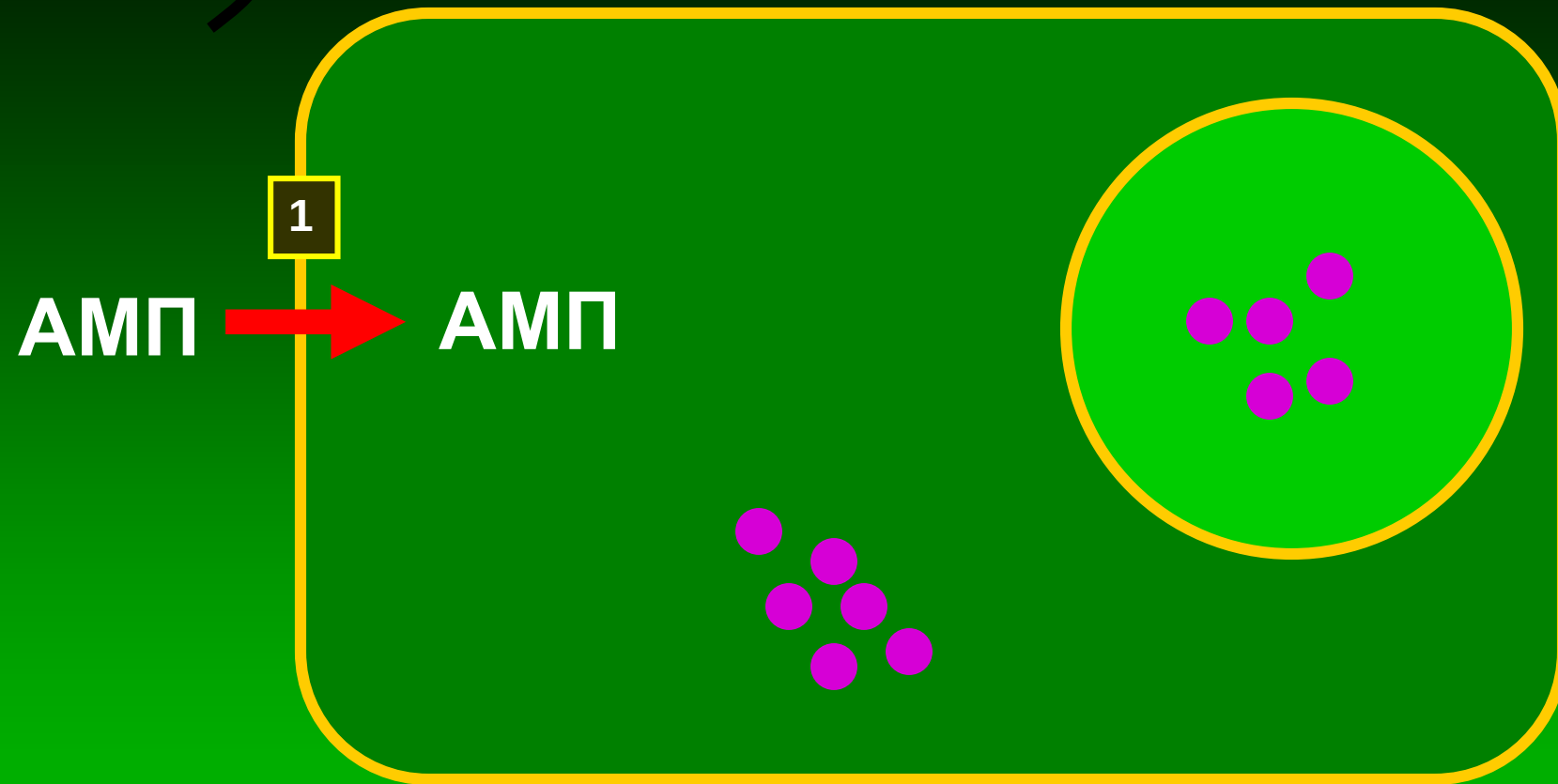
Ссылки: ¹ AAC (2006) 50:841-851; ² JAC (2013) 68: 648–658; ³ AAC (2015) 59:5747-5760; ⁴ JAC (2011) 66:596-607; ⁵ IJAA (2011) 38:52-59; ⁶ AAAS (2015) 59:4750-4758; ⁷ JAC (2010) 65:1720-1724

^а Напоминание: E_{макс} это максимальное уменьшение изначального инокулюма для бесконечно больших концентраций препарата

Внутриклеточная активность антибиотиков

- Что было известно до нашего времени о фармакокинетике...
- Что нас удивило...
- Учитывая фармакодинамику...
- **Обновлённая модель?**

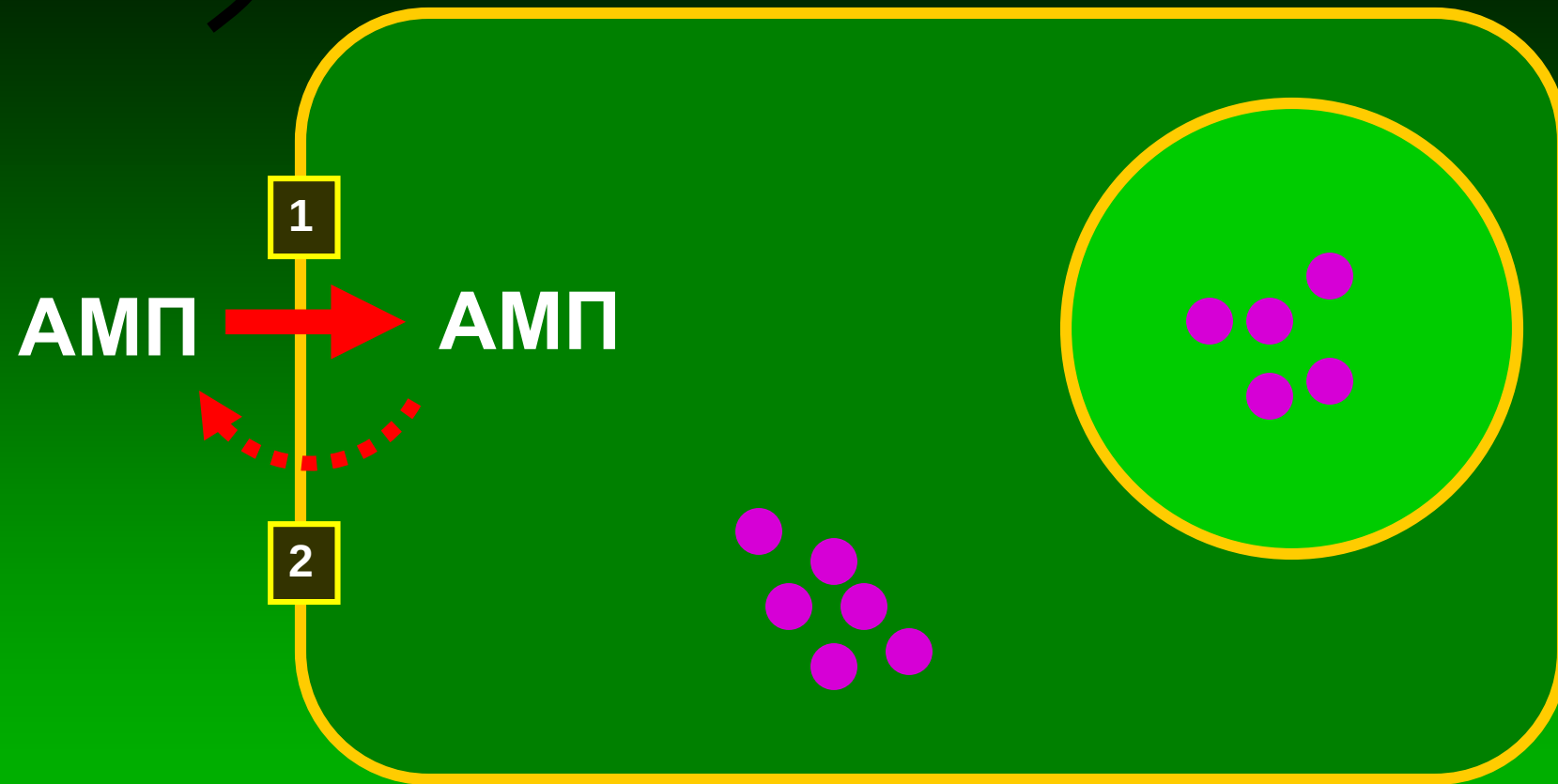
Семь основ внутриклеточной активности?



1. Проникновение

**Это очевидно:
Нет проникновения = нет эффекта
напр.: короткое воздействие аминогликозидов**

Семь основ внутриклеточной активности?



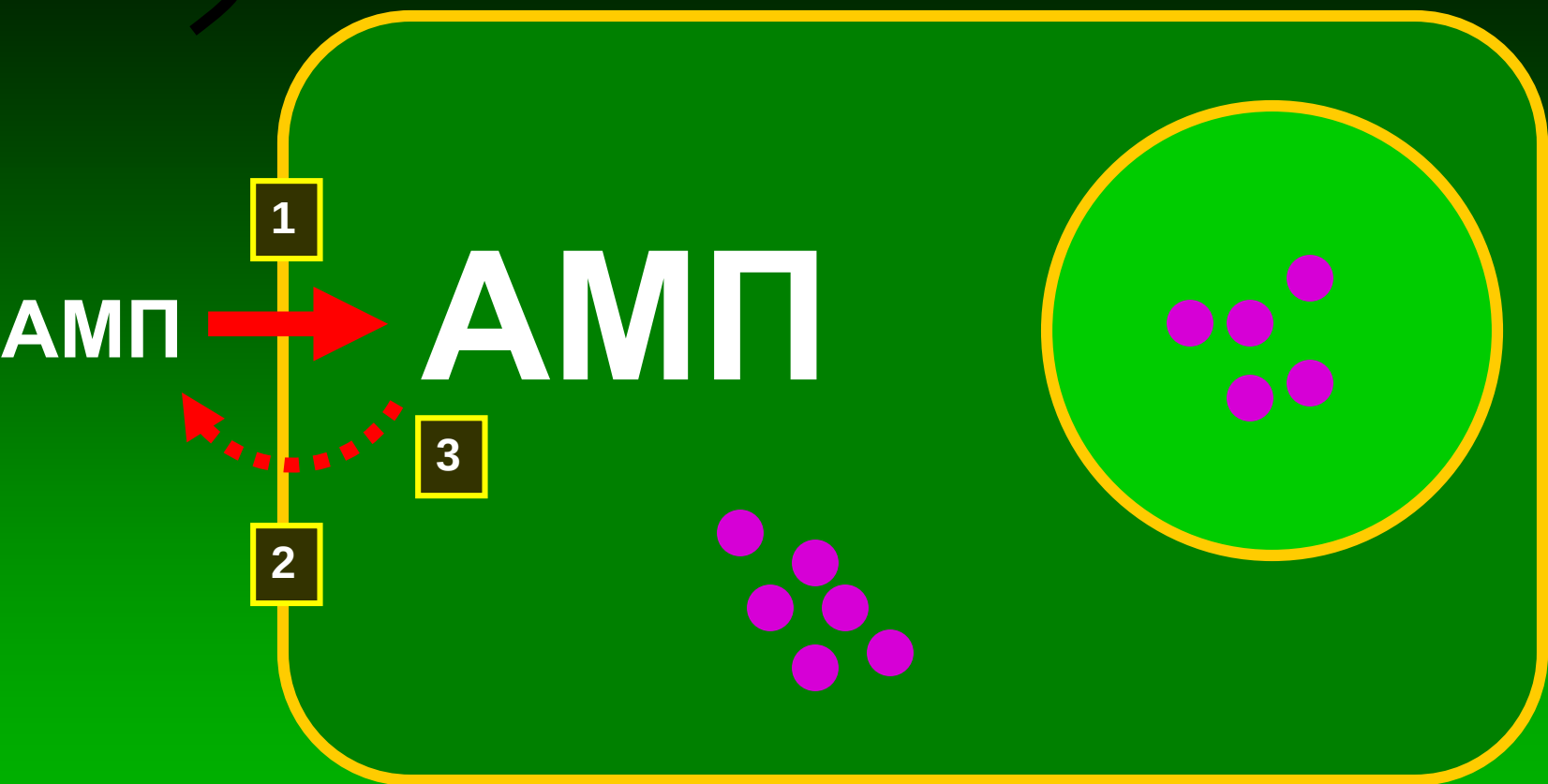
1. Проникновение

2. Отсутствие эффлюкса

Так же очевидно:

**Эффлюкс снижает внутриклеточную концентрацию
напр.: фторхинолоны (MRP4), макролиды (Pgp)**

Семь основ внутриклеточной активности?

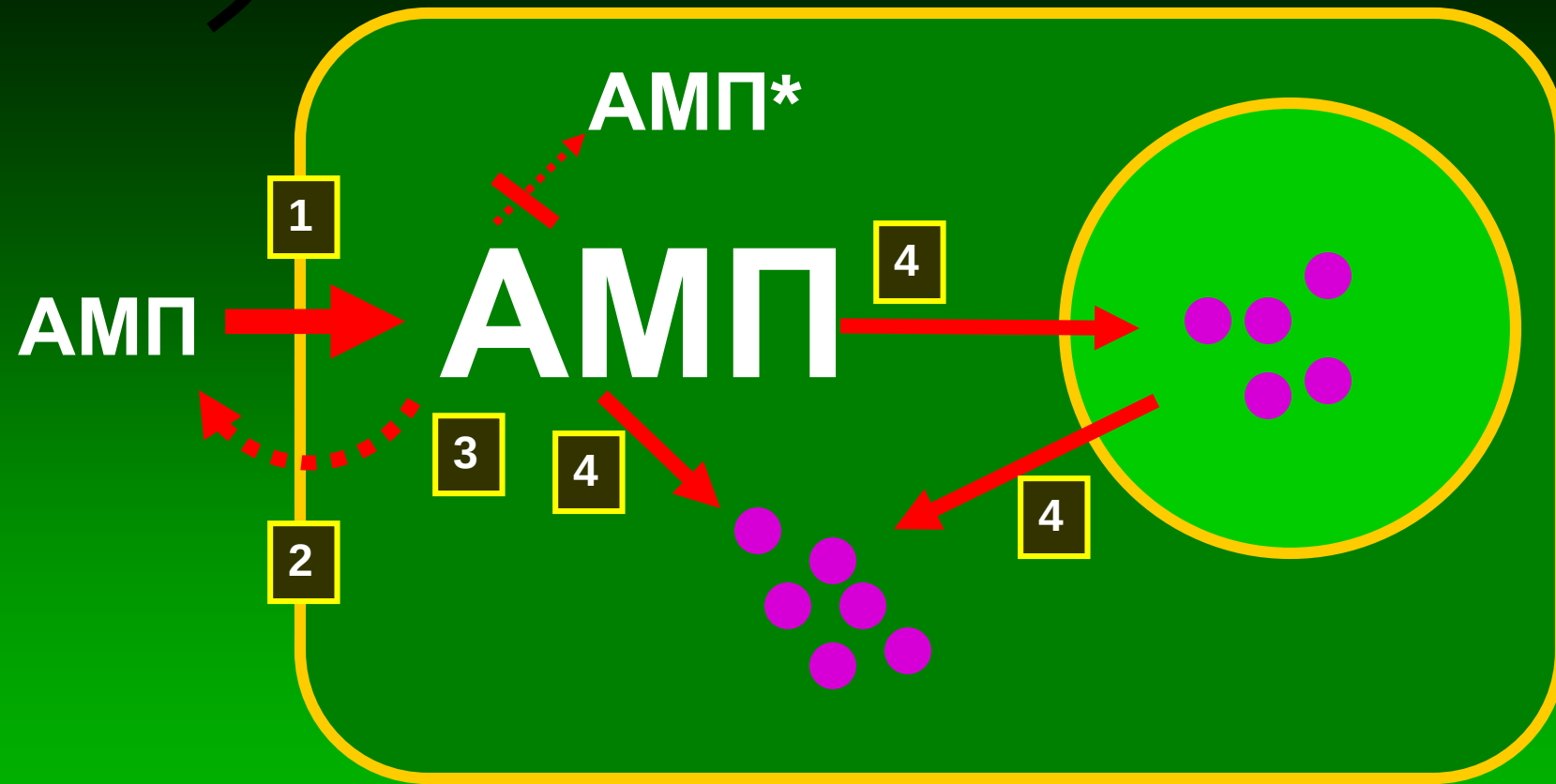


1. Проникновение
 2. Отсутствие эффекта
 3. Накопление

Гораздо менее очевидно ...
Отсутствие прямой связи накопление-активность
напр.: фторхинолоны, макролиды, β -лактамы...

Гораздо менее очевидно ...
Отсутствие прямой связи накопление-активность
напр.: фторхинолоны, макролиды, β -лактамы...

Семь основ внутриклеточной активности?



1. Проникновение

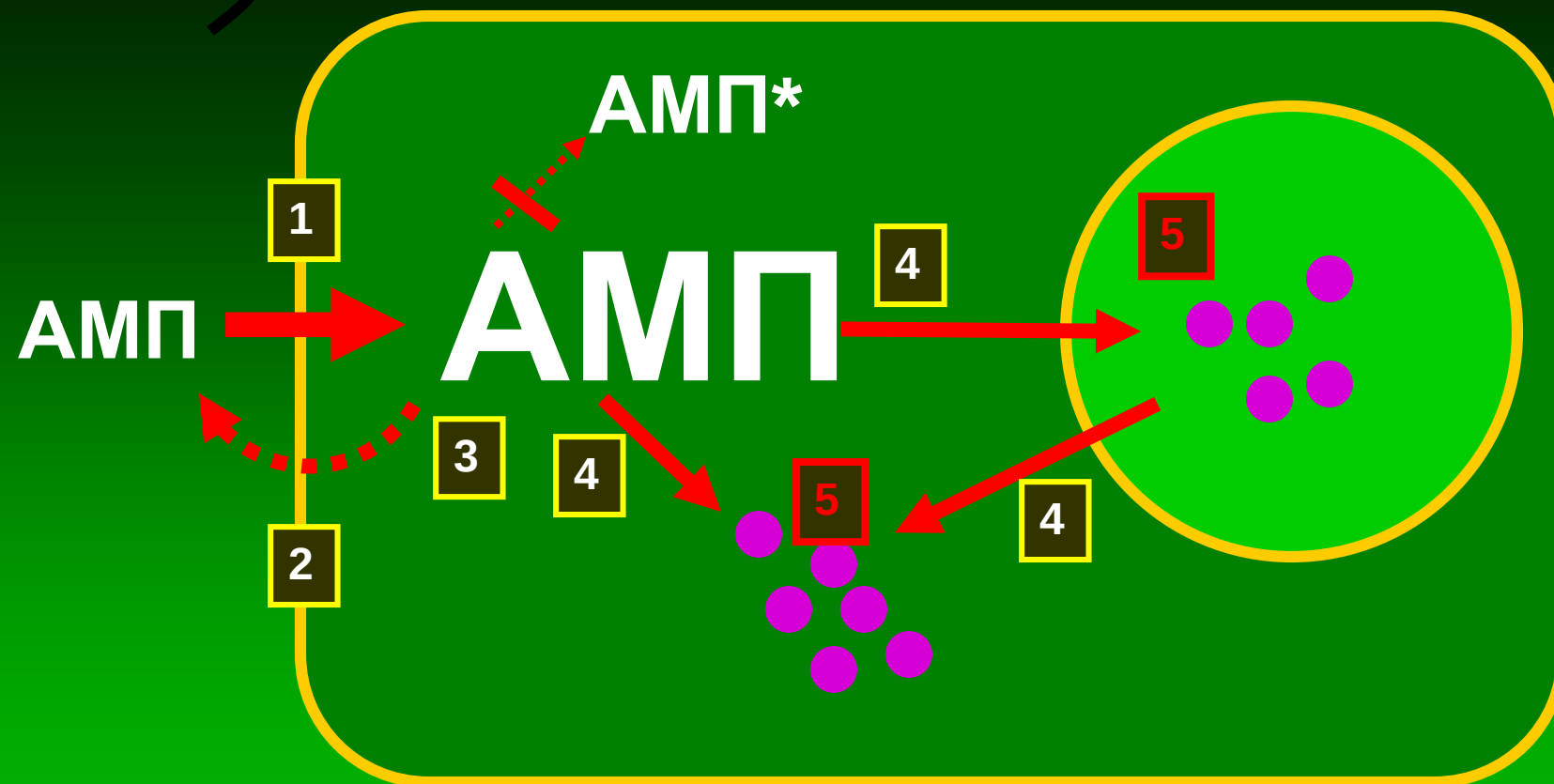
2. Отсутствие эффлюкса

3. Накопление

4. Внутриккл. биодоступность

Возможно, наиболее критичное свойство
напр.: фторихинолоны, оксазолидиноны
vs макролиды и аминогликозиды

Семь основ внутриклеточной активности?



1. Проникновение

2. Отсутствие эффлюкса

3. Накопление

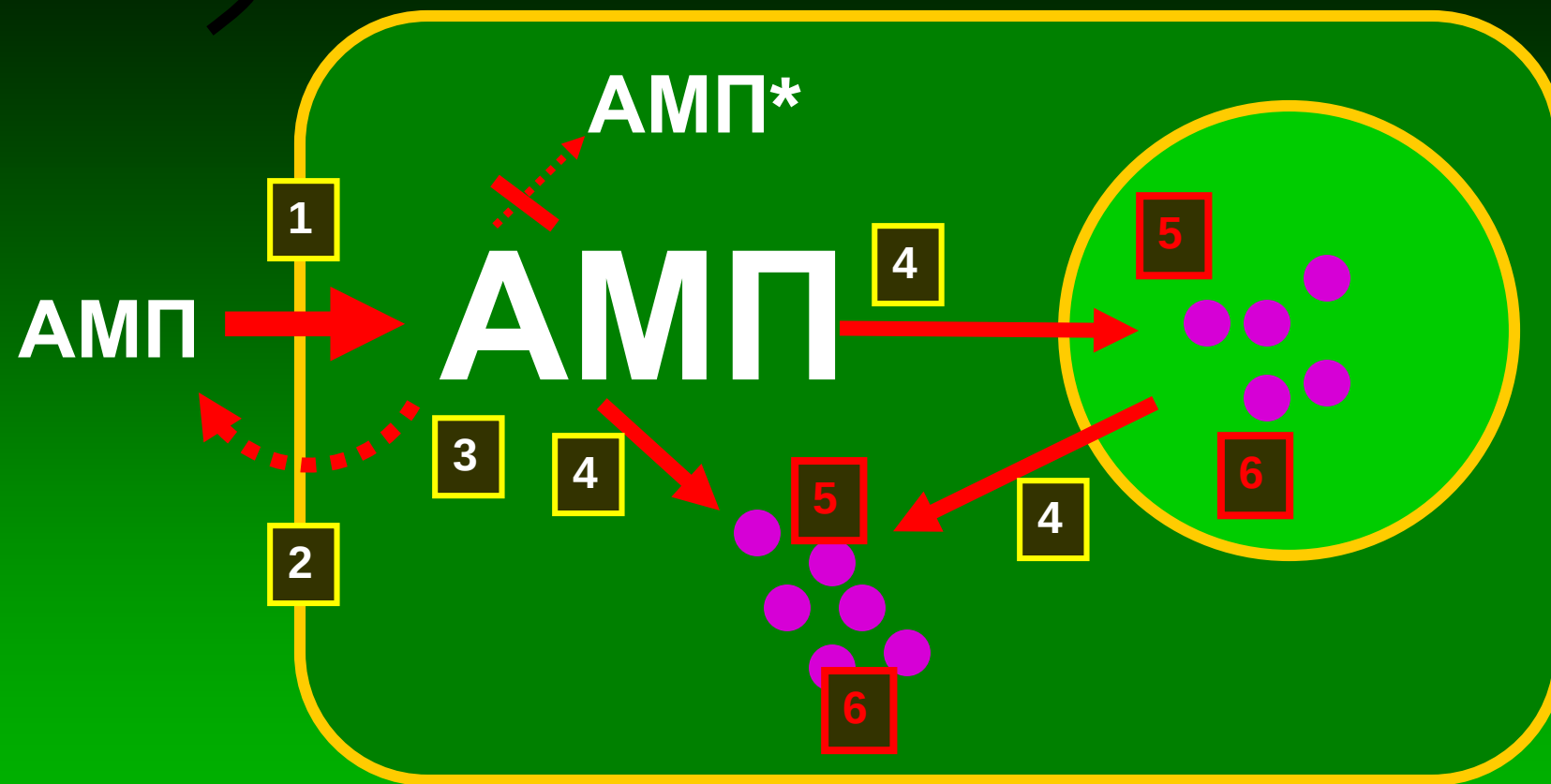
4. Внутриклеточная биодоступность

5. Проявление активности

Интересный аспект, но зависит от препарата и патогена...

- Один + пример: внутриклеточный MRSA и стандартные β -лактамы... (не показано в данной презентации)

Семь основ внутриклеточной активности?



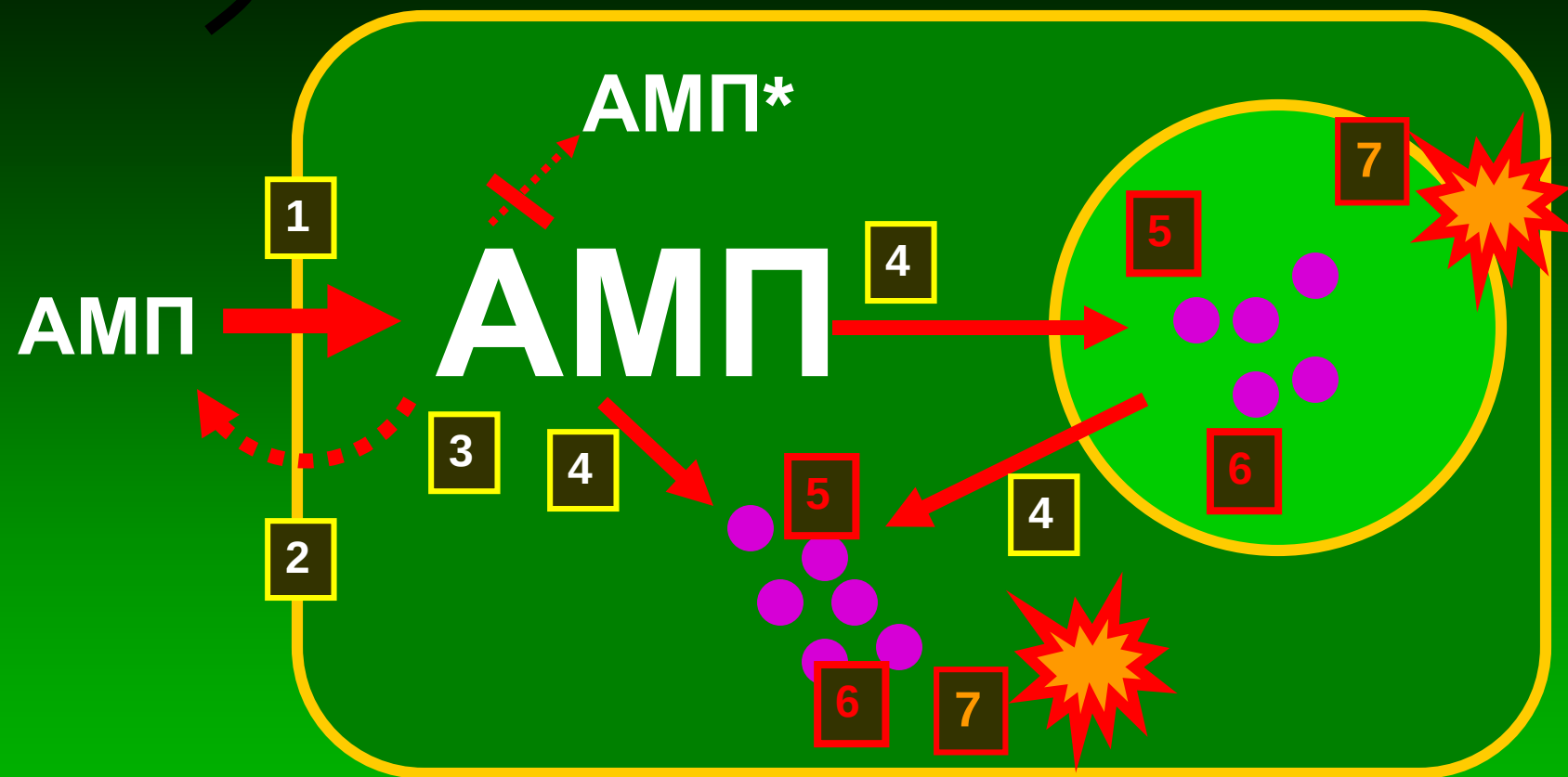
Вероятно, решающая часть для объяснения отсутствия эрадикации или части внутриклеточного инокулюма...

→ Точка приложения для новых препаратов ?

5. Проявление активности

6. Реакция патогена (популяция)

Семь основ внутриклеточной активности?



1. Проникновение

2. Отсутствие эффлюкса

3. Накопление

Не представлено,
но очень важно

4. Внутриклеточная доступность

5. Проявление активности

6. Реакция патогена
и фармакодинамика

7. Взаимодействие с защитой организма

Итак, каково же клиническое значение ?

- Все изученные антибиотики оказались бессильны в отношении внутриклеточного *S. aureus* (и многих других патогенов) в модели TNP-1 (и в других)...
- Некоторые антибиотики, тем не менее, обходятся дешевле (моксифлоксацин, оритаванцин, т.д.) и могут быть терапией нашего (отчаянного) выбора...
- Теперь наша задача – понять причины столь масштабного провала ... и провести поиск более лучших молекул (подписывайтесь на нас...)
- Тем временем, внутриклеточные организмы остаются проблемой и могут (к сожалению) требовать назначения больших доз и продления терапии... что чаще всего мы и делаем...



Но данная работа была бы невозможна без:

Препаратов...

- **β-лактамы:** пенициллин V, оксациллин, клоксациллин, цефтаролин*, цефтобипрол* (+ авибактам*)
- **аминогликозиды:** гентамицин, амикацин
- **линкозамиды:** клиндамицин, пирлимицин
- **фторхинолоны:** цiproфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, гареноксацин*, гемифлоксацин, финафлоксацин*, делафлоксацин*
- **оксазолидиноны:** линезолид, радезолид*, тидезолид*
- **гликопептиды:** ванкомицин, телаванцин*, оритаванцин*,
- **макролиды:** кларитромицин, азитромицин, солитромицин*,
- **Другие классы:** даптомицин, GSK 1322322*, геподитацин*, Debio1452*
- и др...

* Новые молекулы на доклиническом испытании

людей...

- M.B. Carlier *,**
- A. Zenebergh **
- B. Scorneaux *
- Y. Ouadrhiri *
- S. Caryn *,**
- C. Seral **
- M. Barcia-Macay *
- H.A. Nguyen **
- J.M. Michot *
- B. Marquez **
- C. Vallet *
- S. Lemaire *,**
- A. Melard
- J. Buyck **
- D. Das **
- F. Peyrusson *
- **F. Van Bambeke (действующий глава команды)**

• ...

*аспирантура; ** докторская степень

