



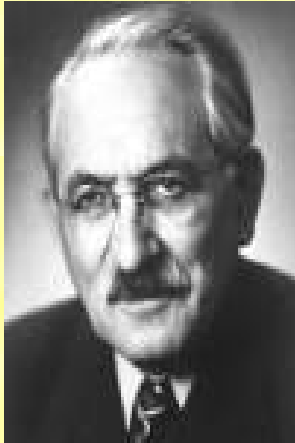
PRVI MEĐUNARODNI KONGRES  
ZDRAVSTVENIH RADNIKA  
U PRIVATNOM SEKTORU

***22-23. februar 2019. godine  
Crowne Plaza Hotel,  
Beograd, Serbia***



22 FEBRUAR  
- 1946

## Streptomycin



Waksman



In 1946, Dr **Selman Abraham Waksman** announced his **discovery** of the antibiotic streptomycin, the first specific antibiotic effective against tuberculosis. In 1943, he had isolated streptomycin from a mold he had known and studied early in his life. For this work he was awarded the 1952 Nobel Prize.«



**The antibiotic era: A history of the antibiotics...**, by Selman Abraham Waksman. - book suggestion.

**22 FEBRUAR**  
**- 1997**

- Naučnici Instituta Roslin u Škotskoj su objavili da su uspešno klonirali odraslu ovcu.
- To je bilo prvo uspešno kloniranje odraslog sisavca.



#### **Klonirana ovca Dolly**

- Dobila ime po pevačici Dolly Parton zato što su ćelije donora bile ćelije grudne žlezde
- Umrla je predvremeno, u 2003 godini, zbog preranog starenja komplikacija na plućima i artritisa
- Dolly je preparirana i nalazi se u Nacionalnom muzeju Škotske.

# Mogućnosti i izazovi alternativnih strategija i nanotehnologije u kontroli antimikrobnih rezistencija i infekcija

**Vaso Taleski**, *prof., d-r, MD, Ph.D.*

Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet „Goce Delčev“, Štip,  
Severna **Makedonija**



# September 28

## History of penicillin

"When I woke up just after dawn on September 28, 1928, I certainly didn't plan to revolutionize all medicine by discovering the world's first antibiotic, or bacteria killer," Fleming would later say, "But I suppose that was exactly what I did."



**Prvi antibiotik u svetu je otkriven  
28 Septembra 1928 godine  
- PENICILIN -**

1928 – Sir [Alexander Fleming](#) notices a [bacteria](#)-killing [mold](#) growing in his laboratory, discovering what later became known as [penicillin](#).



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945  
Sir Alexander Fleming, Ernst B. Chain, Sir Howard Florey  
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945

Sir Alexander Fleming  
Ernst B. Chain  
Sir Howard Florey



Sir Alexander Fleming



Ernst Boris Chain



Sir Howard Walter Florey



## **ANTIBIOTICI su jedna od najuspešnijih priča u medicini!**

- Životi ljudi zavise od efikasnosti antibiotika

**WHO:**

“Svet ide u pravcu post-antibiotske ere u koju mnoge obične infekcije neće moći više da se leče i ponovo će ubijati sa nesmanjenim intenzitetom. “

„Zlatno doba“ antibiotika „završava“

„Krizu“ zbog antibiotske rezistencije

- Antibiotska apokalipsa: „Užasna budućnost na horizontu“



- *Infektivne bolesti prouzrokovane bakterijama rezistentnim na antibiotike (“SUPERBUGS”) predstavljaju glavni globalni zdravstveni problem i pretnja i veliki izazov nauci i medicini.*

- Svake godine:

- U svetu - preko 700 000 smrtnih slučajeva (uključujući oko 214 000 smrti zbog neonatalnih sepsi)
- U Evropi 33 000 smrtnih slučajeva, preko 1.5 milijardi EUR troškovi za zdravstvo i gubitak produktivnosti (ECDC), 2,5 miliona ekstra bolesnickih dana
- U SAD, najmanje 2 miliona ljudi se inficiraju ovakvim bakterijama i najmanje 23,000 umiru



# WHO

## Prioritetna lista rezistentnih patogenih bakterija

- **Prioritet 1: KRITICAN**

*Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant

*Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

- **Prioritet 2: VISOK**

*Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant

*Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant

*Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant

*Campylobacter spp.*, fluoroquinolone-resistant

*Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant

*Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

- **Prioritet 3: SREDNJI**

*Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible

*Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant

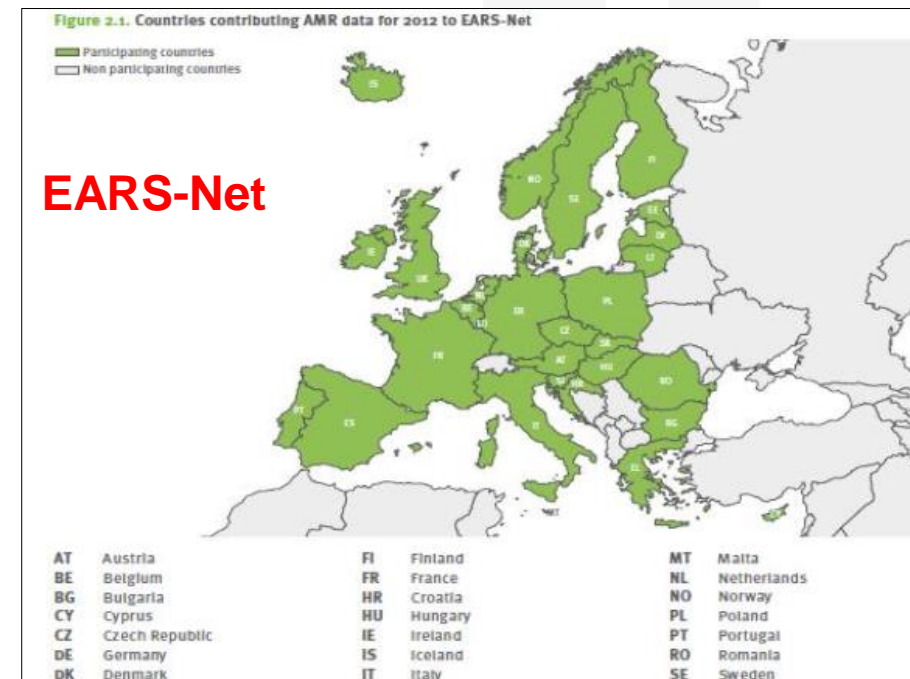
*Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant



# Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR)

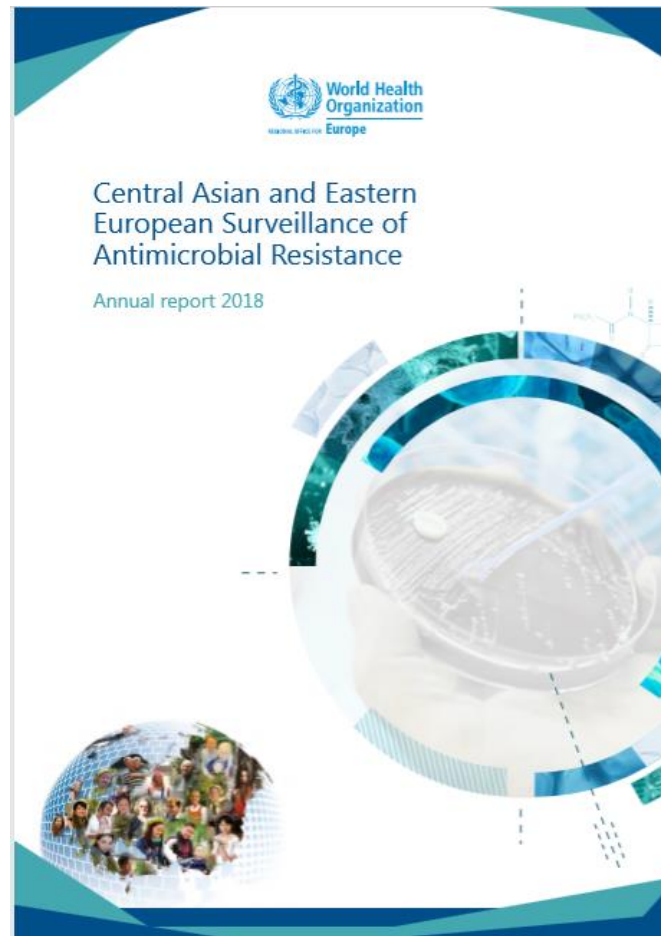
Udružena inicijativa:

- WHO Regionalne kancelarije Evrope,
  - Evropskog udruženja Kliničke Mikrobiologije i Infektivnih bolesti (ESCMID) i
  - Holandskog Nacionalnog Instituta za javno zdravlje i okolinu (RIVM).
- CAESAR je mreža nacionalnih Sistema za nadzor AMR koji obuhvata države koje **nisu članice EU i nisu deo** nadzorne mreže **European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**, koji koordinira ECDC (Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti) u EU.



- **Prvi Godisnji izveštaj** CAESAR je objavljen u **Oktobru 2015**.
- 19 drzava u mrezi CAESAR su: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, Moldova, the Russian Federation, **Serbia**, Switzerland, Tajikistan, **Macedonia**, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan, i Kosovo (u saglasnosti sa Rezolucijom Saveta bezbednosti UN 1244 (1999)).

- **Zadnji izveštaj CAESAR**  
**Annual report 2017 (2018)**



- 1/3 evropljana je **uzimala** antibiotike u protekloj godini
- Mali je napredak u **znanju** za antibiotike kod evroplajna od 2016 godine
- 1/3 evropljana je upamtila informaciju da je uzimanje antibiotika **nepotrebno**
- Manje broj evropljana zna da je uzimanja antibiotika za stimuliranje rasta na farmama zivotinja **zabranjeno** u EU, dok većina misli da se životinje **treba** tretirati antibioticima

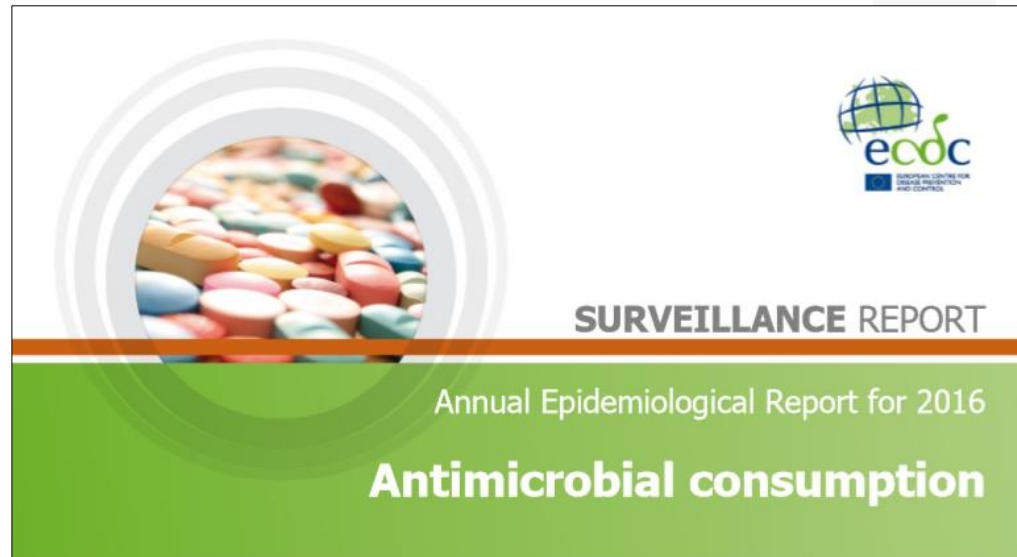


Special Eurobarometer 478

Report

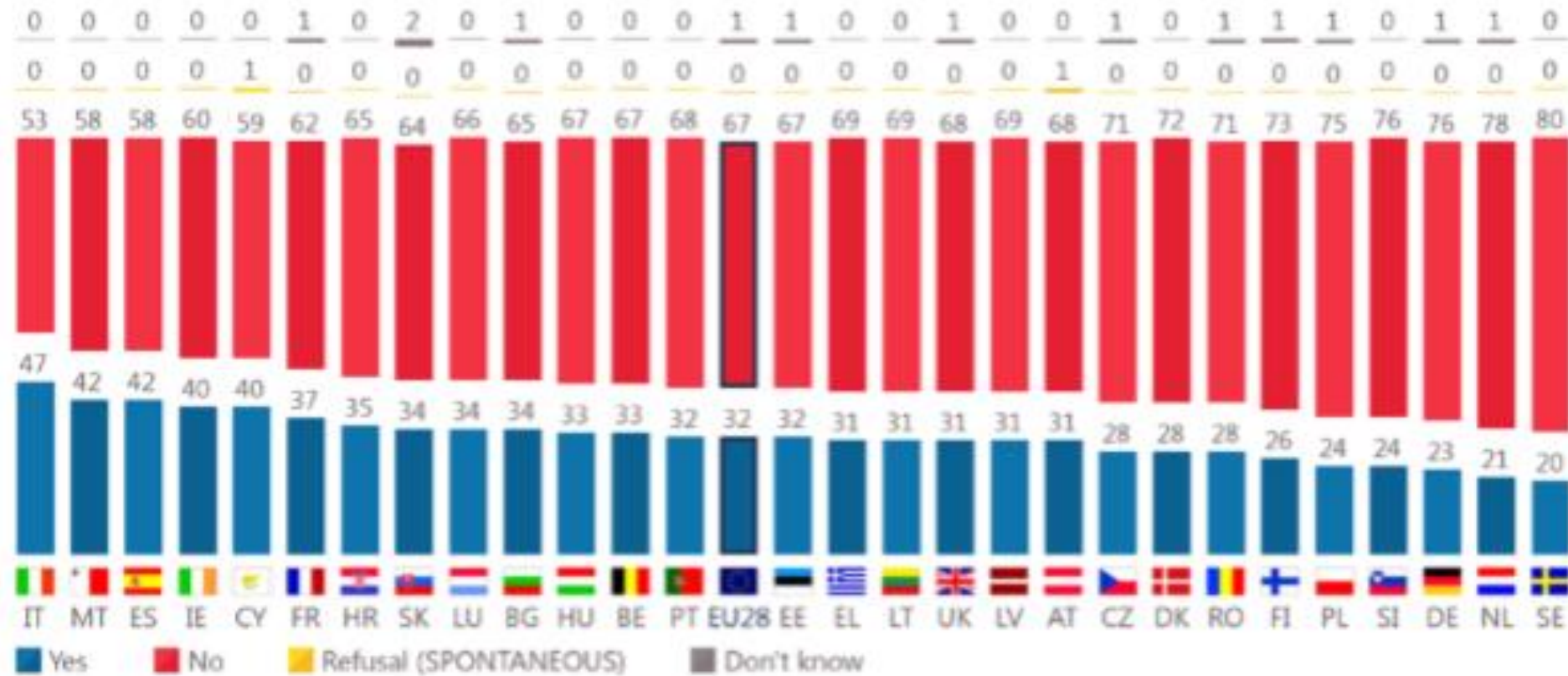
Antimicrobial Resistance

Fieldwork  
September 2018  
Publication  
November 2018



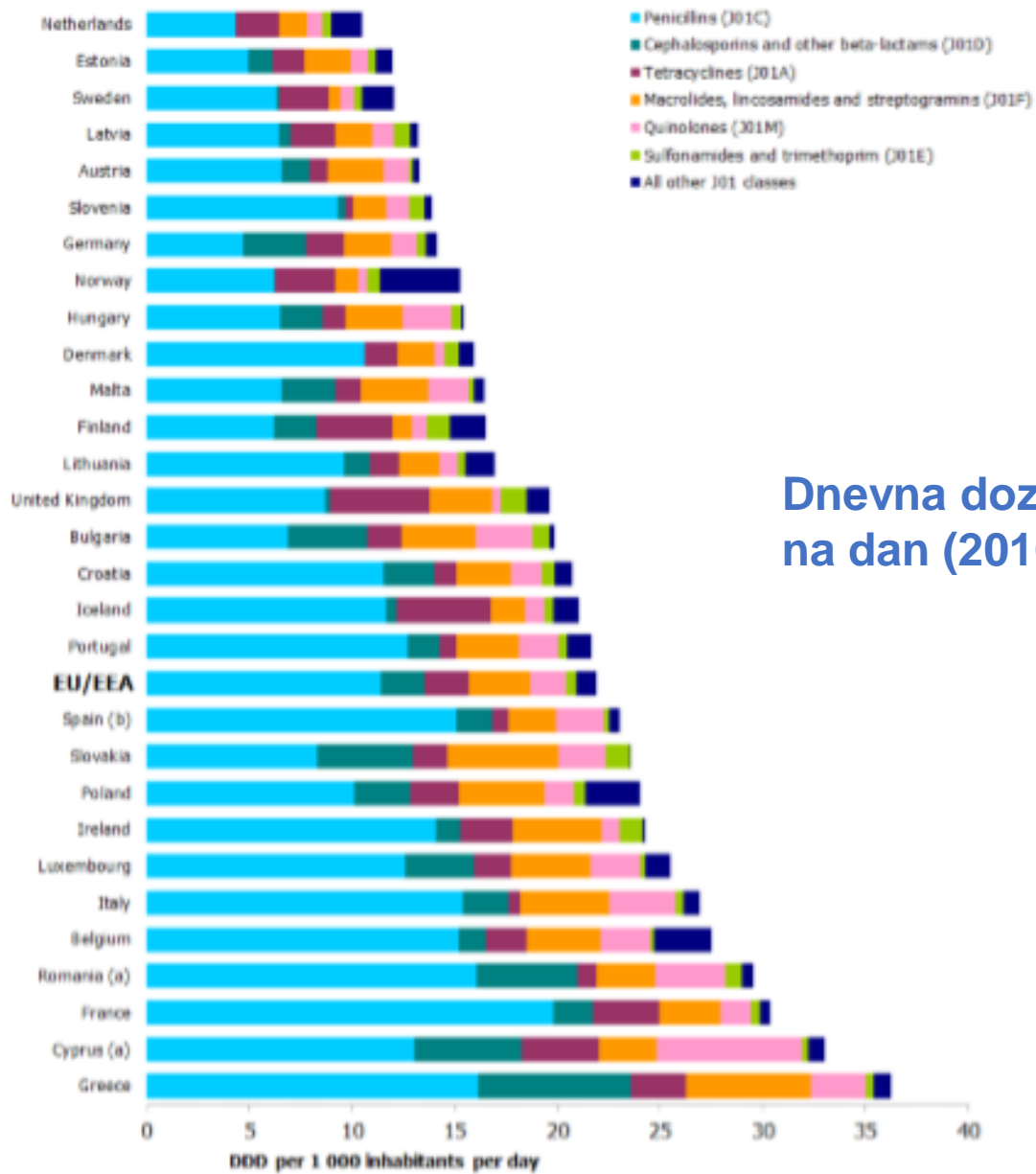
QC1 Have you taken any antibiotics orally such as tablets, powder or syrup in the last 12 months?

(%)



Odgovori 26.000 ispitanika na pitanje dali su uzimali antibiotike tokom protekle godine - Velika varijacija na nacionalnom nivou

**Figure 2. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) and ATC group level 3 in the community, EU/EEA countries, 2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day**



Dnevna doza antibiotika na 1000 ambulantskih pacijenata na dan (2016)





**Table 2. Trends in consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, EU/EEA countries, 2012–2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day**

Country	2012	2013	2014	2015	2016	Trends in ambulatory consumption, 2012–2016	Average annual change 2012–2016	Statistically significant trend
Netherlands	11.3	10.8	10.6	10.7	10.4		-0.19	
Estonia	11.7	11.7	11.7	12.0	12.0		0.07	
Sweden	14.1	13.0	13.0	12.3	12.0		-0.48	↓
Latvia	13.0	13.5	12.6	13.3	13.2		0.01	
Austria	14.0	16.3	13.9	14.0	13.3		-0.37	
Slovenia	14.3	14.5	14.2	14.5	13.9		-0.08	
Germany	14.8	15.7	14.6	14.3	14.1		-0.27	
Norway	16.9	16.2	15.9	15.8	15.2		-0.38	↓
Hungary	15.0	15.5	16.2	17.0	15.4		0.23	
Denmark	16.4	16.4	15.9	16.1	15.9		-0.13	
Malta	22.5	23.8	23.7	22.2	16.4		-1.37	
Finland	19.5	18.3	18.1	17.2	16.5		-0.71	↓
Lithuania	16.2	18.5	16.0	16.7	16.9		-0.03	
United Kingdom	20.1	20.6	20.8	20.1	19.6		-0.15	
Bulgaria	18.5	19.9	21.2	21.4	19.8		0.42	
Croatia	21.7	21.1	21.4	21.8	20.7		-0.12	
Iceland	22.1*	21.9*	19.3	19.9	21.0		N/A	
Portugal	22.7	19.6†	20.3†	21.3†	21.6†		N/A	
<b>EU/EEA</b>	<b>21.7</b>	<b>22.3</b>	<b>21.9</b>	<b>22.4</b>	<b>21.9</b>		<b>0.05</b>	
Spain	19.7†	20.3†	21.6†	22.2†	23.0†		0.86	↑
Slovakia	20.0	23.6	20.9	24.5	23.6		0.80	
Poland	22.9	23.6	22.8	26.2	24.0		0.47	
Ireland	23.0	23.8	23.1	25.6	24.2		0.42	
Luxembourg	27.7	27.7	25.8	26.3	25.5		-0.57	↓
Italy	27.5	28.6	27.8	27.5	26.9		-0.24	
Belgium	29.8	29.6	28.5	29.3	27.5		-0.48	
Romania	30.4*	31.6*	31.2*	33.3*	29.5*		0.00	
France	29.7	30.1	29.0	29.9	30.3		0.11	
Cyprus	29.7*	28.2*	26.1*	31.1*	33.0*		0.95	
Greece	32.5	32.2	35.1	36.1	36.3		1.15	↑
Czech Republic	17.5	18.9	19.1	19.5			N/A	

Trend upotrebe antibiotika na 1000 ambulantskih pacijenata na dan, u nekim zemljama u blagom OPADANJU 2012 - 2016)





**Figure 5. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector, by ATC group, EU/EEA countries, 2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day**



Dnevna doza antibiotika na 1000 pacijenata na dan u bolnicama (2016)



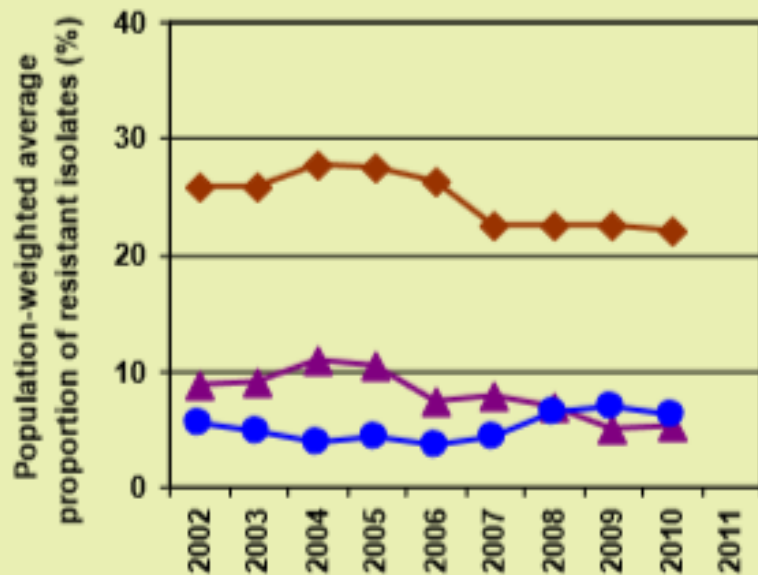
**Table 4.** Trends in consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector, EU/EEA countries, 2012–2016, expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day

Country	2012	2013	2014	2015	2016	Trends in antimicrobial consumption, 2012-2016	Average annual change 2012-2016	Statistically significant trend
Netherlands	0.96	0.95	0.95	0.98	0.97		0.00	
Hungary	1.23	1.20	1.25	1.23	1.18		-0.01	
Poland			1.43	1.43	1.36		N/A	
Norway	1.44	1.39	1.41	1.40	1.38		-0.01	
Portugal (b)	1.46	1.64	1.55	1.57	1.58		0.02	
Bulgaria	1.37	1.38	1.40	1.37	1.63		0.05	
Belgium	1.71	1.67	1.60	1.67	1.63		-0.02	
Sweden	1.65	1.67	1.57	1.67	1.65		0.00	
Slovenia	1.56	1.55	1.61	1.68	1.69		0.04	↑
Estonia	2.00	1.79	1.81	1.74	1.70		-0.07	↓
Luxembourg	2.02	2.00	1.81	1.78	1.73		-0.08	↓
Ireland	1.76	1.79	1.66	1.91	1.83		0.03	
Croatia	1.97	1.79	1.85	1.90	1.87		-0.01	
Denmark	1.78	2.02	2.13	2.34	1.99		0.07	
<b>EU/EEA</b>	<b>1.95</b>	<b>2.03</b>	<b>2.00</b>	<b>2.04</b>	<b>2.06</b>		<b>0.02</b>	
Latvia	2.24	2.28	2.24	2.24	2.10		-0.03	
France	2.12	2.17	2.20	2.18	2.19		0.02	
Greece	1.90	2.00	2.11	2.14	2.39		0.11	↑
Italy	2.40	2.16	2.15	2.36	2.47		0.04	
Slovakia	2.02	2.30	2.47	2.40	2.49		0.10	
Finland (a)	2.79	2.77	2.64	2.50	2.52		-0.08	↓
United Kingdom		2.45	2.59	2.55	2.58		N/A	
Lithuania	2.39	2.39	2.35	2.54	2.59		0.06	
Maka	1.44	1.75	2.18	2.86	2.89		0.40	↑

Trend upotrebe antibiotika na 1000 pacijenata na dan u bolnicama, varijabilan 2012 - 2016)

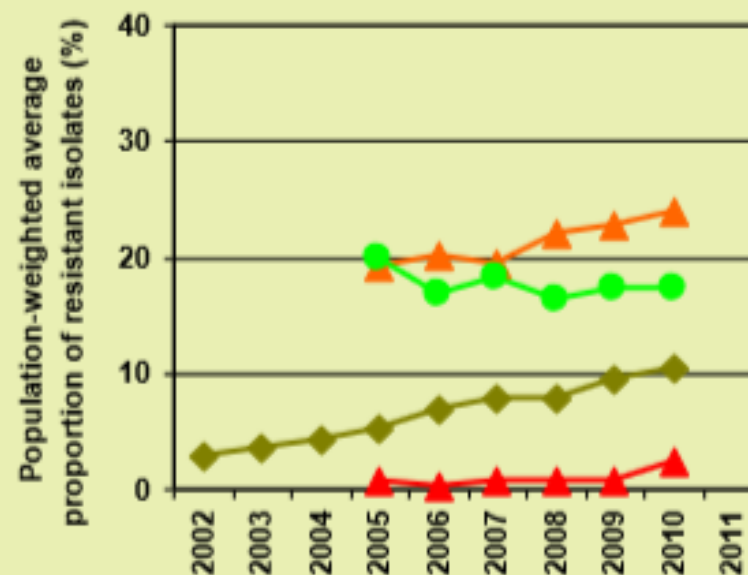
# EVROPA : DOBRI i LOŠI TRENDVI AMR

## Gram-positive bacteria



- ◆ Meticillin-resistant S. aureus (MRSA)
- ▲ Vancomycin-resistant E. faecium
- Penicillin-resistant S. pneumoniae\*

## Gram-negative bacteria



- ◆ Third-gen. cephalosporin-resistant E. coli
- ▲ Third-gen. ceph.-resistant K. pneumoniae\*\*
- ▲ Carbapenem-resistant K. pneumoniae\*\*
- Carbapenem-resistant P. aeruginosa\*\*

\*Excluding Greece, which did not report data.

\*\*Excluding Belgium (2005-2008) and Slovakia, which did not report data.



## Invazivni izolati izolirani iz hemokultura 2013 godine

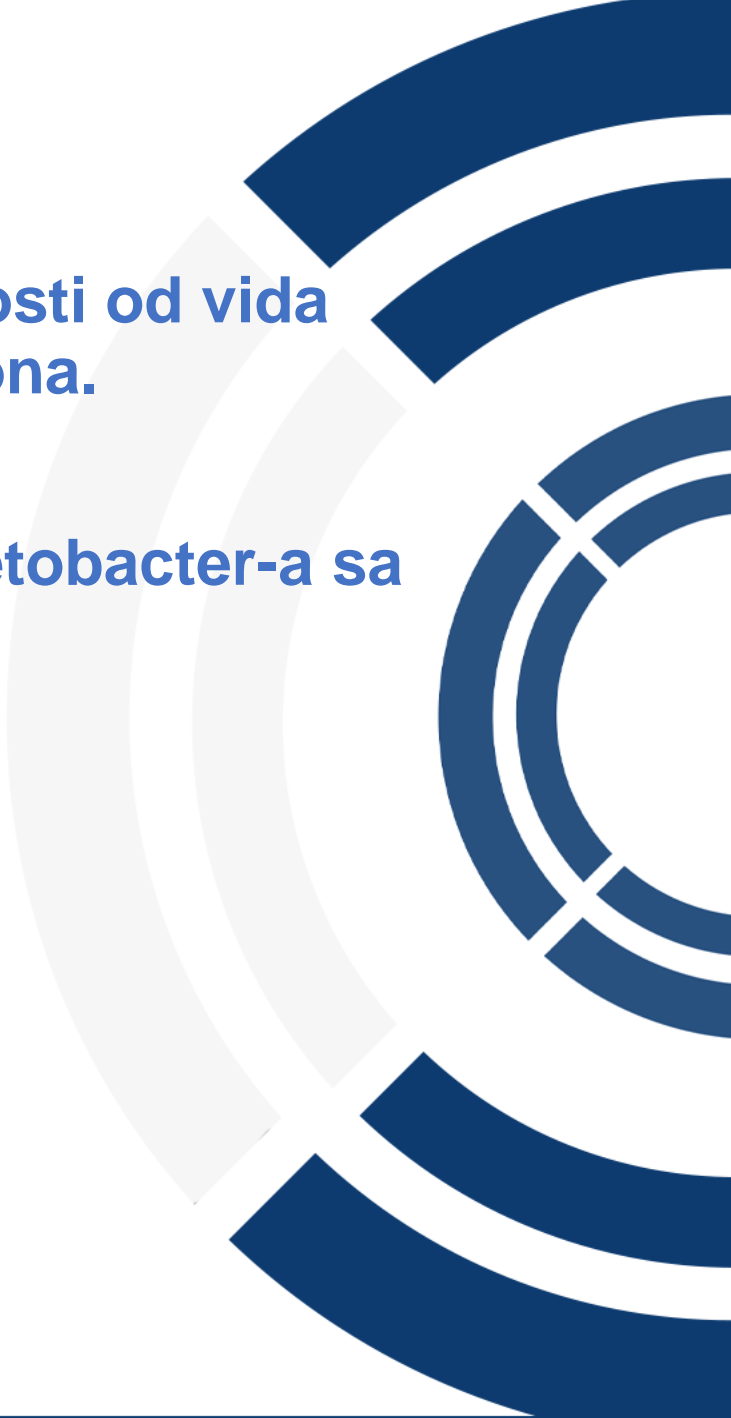
Država (stanovništvo, u milionima)	<i>S.pneum.</i>	<i>S.aureus</i>	<i>Enterocc.</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneum.</i>	<i>P.aerug</i>
	<b>Broj izolata</b>					
Makedonija (2)	5	55	22	50	35	5
Slovenija (2)	279	465	135	1224	245	133
Estonija (1,3)	79	171	77	342	91	21
Luksemburg (0,5)	49	135	61	322	53	34
Danska (5,5)	789	1685	1224	3967	875	414
Srbija (8,5)	42	270	146	199	307	109
Rumunija (21,5)	44	384	135	302	221	94
Bugarija (7,5)	29	214	154	187	138	60



## Invazivni izolati izolirani iz hemokultura 2013 godine

Država (stanovništvo u milionima)	<i>S.pneum.</i>	<i>S.aureus</i>	<i>Enterocc.</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneum.</i>	<i>P.aerug</i>
	<b>Izolirani sojevi na 1 milion stanovnika</b>					
Makedonija (2)	2.5	27.5	11	25	17.5	2.5
Slovenija (2)	139.5	232.5	67.5	612	122.5	66.5
Estonija (1,3)	60.8	131.5	59.2	263.1	70	16.1
Luksemburg (0,5)	98	270	122	644	106	68
Danska (5,5)	143.5	306.4	222.5	721.3	159.1	75.3
Srbija (8,5)	5.8	37.5	20.3	27.6	42.6	15.1
Rumunija (21,5)	2	17.9	6.3	14	10.3	4.4
Bugarija (7,5)	3.9	28.5	20.5	24.9	18.4	8



- 
- Stanje AMR u Evropi pokazuje velike varijacije u zavisnosti od vida bakterije, antimikrobne grupe lekova i geografskog regiona.
  - Specifična karakteristika za Balkan su češći izolati Acinetobacter-a sa visokim procentom VRE



## Značaj broja uzetih Hemokultura (HK)

Primer:

**Slovenija:** 2000 pacijenata sa *E.coli* X 3 HK = 6000 HK  
> 60% izolata = 1200 sojeva, ESBL 5% = 60 sojeva

**Makedonija** 2000 Pacijenta sa *E.coli*, samo 50 HK  
> 60% izolata = 30 sojeva (1-2 ESBL)

**DALI SU REZULTATI REALNI?????????**

# The Russian Federation



Luxemburg



## Inzvazivni sojevi *E.coli* u 2016

- Luxemburg – 419 (500 hiljada stanovnika)
- Ruska federacija – 55 izolata (144 miliona stanovnika)

**DALI SU REZULTATI REALNI?????????**



## Mogućnosti terapije MDR:

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Proteus mirabilis*
- *Staphylococcus aureus* (MRSA)

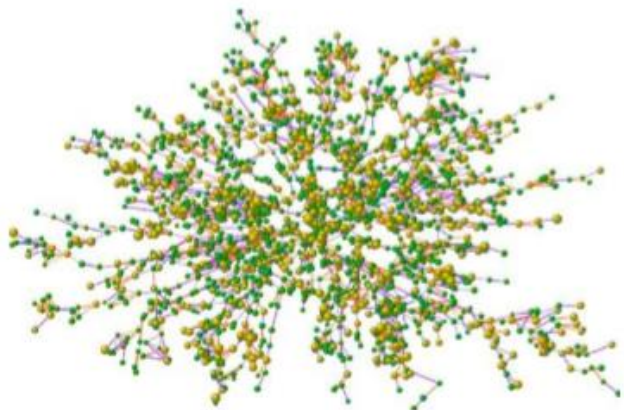
**su jako ograničene.**

- **Savremeni koncepti** antimikrobne terapije protiv rezistentnih **Gram-positivnih** bakterija obuhvataju upotrebu:
  - ***vancomycin-a, daptomycin-a, ceftarolin-a i telavancin-a***
- Protiv **Gram-negativnih** bakterija (*Multidrug-resistant/MDR, Extensively drug-resistant/XDR, Pandrug-resistant/PDR*) najviše se koriste:
  - ***colistin, polymyxin B, carbapenems, tigecycline, fosfomicin, aminoglycosides i rifampicin.***
- **Ograničena upotreba** ovih antibiotika je zbog nuspojava kao:
  - selekcija i brzo širenje rezistentnih sojeva, toksičnost, redukcija normalne mikroflore microbiota i visoka cena.

## FARMAKOTERAPIJSKI PROTOKOLI U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

NAJČEŠĆE BOLESTI I STANJA

PRVO IZDANJE – RFZO, 2014. GODINA



Beograd, 20.07.2014



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- 1 19 December 2018
- 2 EMA/844951/2018 Rev. 3
- 3 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

- 4 **Guideline on the evaluation of medicinal products**
- 5 **indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3**
- 6 **Draft**
- 7

<b>Draft agreed by Infectious Disease Working Party</b>	September 2018
<b>Adopted by CHMP for release for consultation</b>	19 December 2018
<b>Start of public consultation</b>	14 January 2019
<b>End of consultation (deadline for comments)</b>	31 July 2019

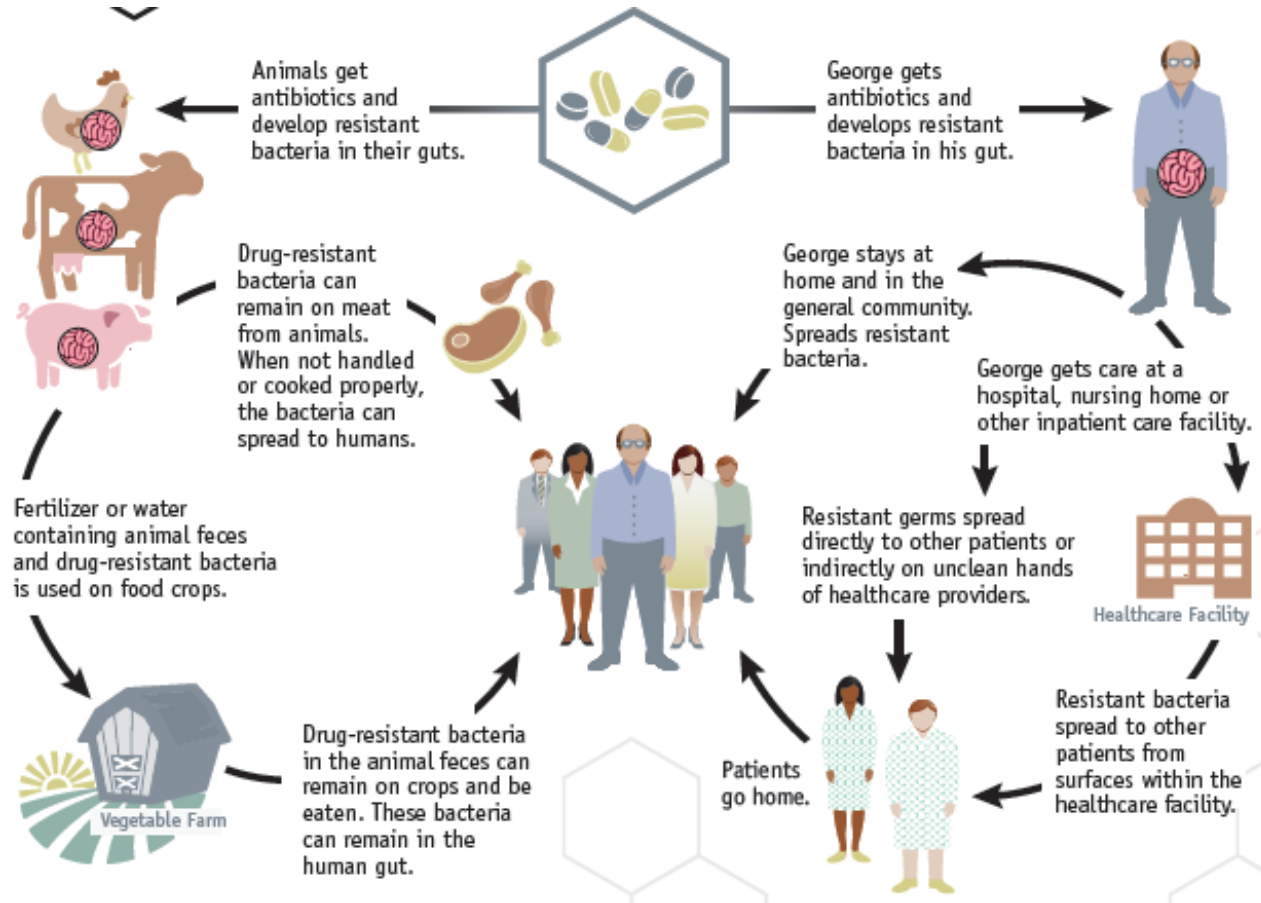


## Antibiotska rezistencija se razvija u:

- **Bolnicama** (mesto za sticanje, umnožavanje i širenje gena rezistencije)
- **Spoljašnoj sredini** (*Environmental antibiotic resistome*) (obično **zapostavljena**/ agro ekosistem, vodeni ekosistem, sistem za menadziranje otpada i zagagjivanja)

## Fokus sadašnjih i budućih istraživanja:

- Molekularna evidencija veza i mogućnosti interakcija humanog mikrobioma i rezistoma okoline
  - > u prisustvu selektivnih agenasa (ispuštanje lekova, dezinficijenasa, teških metala i drugih zagagjivača).



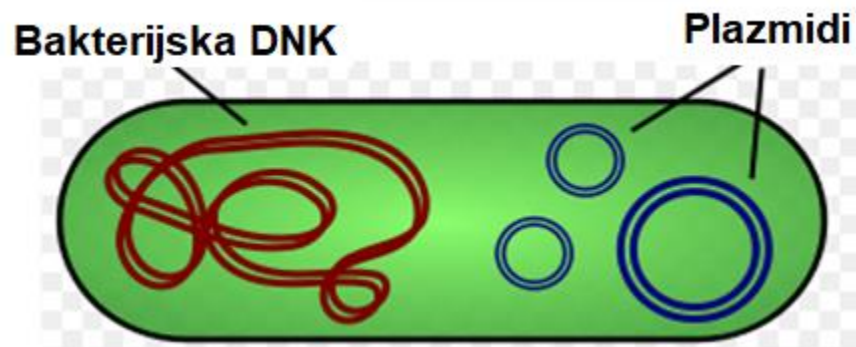
## Poreklo rezistencije:

- ***Urojena*** (mikoplazme)
- ***Stečena*** (negenetska i ***genetska***)
- ***Metabolička neaktivnost*** (***Perzisteri***)
- ***Zaguba specifičnih ciljnih mesta***



- **Genetska rezistencija:**

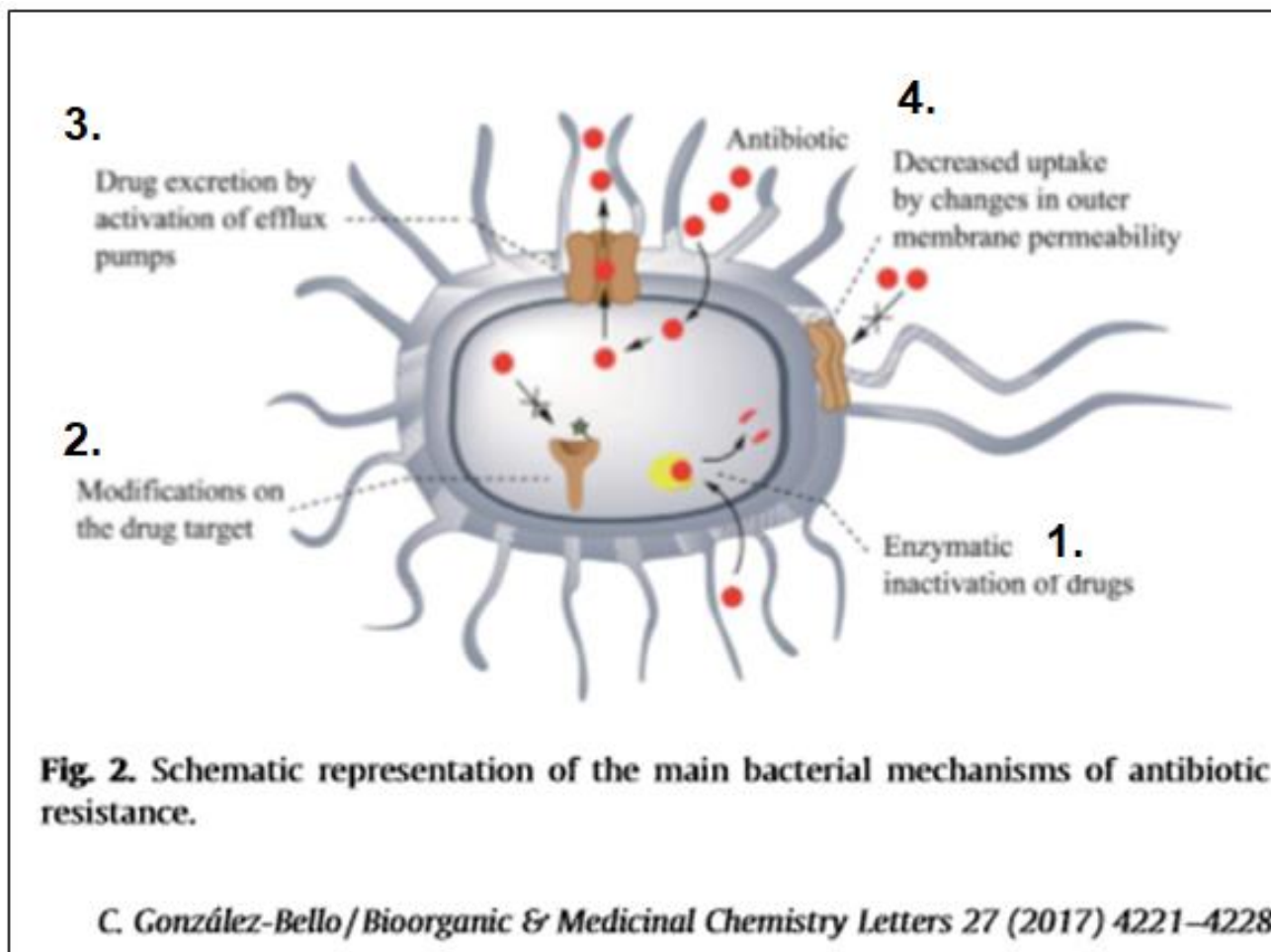
- **Hromozomska** (spontana mutacija gena u hromozomu)
- **Ekstra-hromozomska** (Plazmidska i Transpozonska)
  - **Plazmidska** (*R-plazmidi*, jedan plasmid može da kodira i prenese rezistenciju za veći broj antibiotika)
  - **Transpozonska** rezistencija (prenos rezistencija sa hromozoma ćelije donora u ćeliju recipient preko transpozona – segmenat DNK hromozoma koji ima gene rezistencije)



**Bakterija sa jednim hromozomom i tri plazmida**

## Četiri glavna mehanizma rezistencije su:

1. Enzimaska **inaktivacija** antibiotika
2. Modifikacija **cilja** dejstva antibiotika
3. **Ekskrecija** antibiotika pomocu efluks pumpi
4. Smanjen **unos** antibiotika zbog promene permeabilnosti membrana





Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bmcl](http://www.elsevier.com/locate/bmcl)



Digest

Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics



Concepción González-Bello

*Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS) and Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, Jenaro de la Fuente s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain*

## Adjuvanti:

1. **Inhibitori beta-laktamaza** (klavulanska kiselina, sulbaktam, tazobaktam)
2. **Inhibitori efluks pumpi** (tetraciklini, piperidini, aminoglikozidi, quinolone, piridopirimidini i arilpiperazini)
3. **Permeabilizeri spoljasne membrane** (colistin, aminoglikozidi, katjonski peptidi, poliamini).



## APPROVALS OF SYSTEMIC ANTIBACTERIALS SINCE 2010<sup>1</sup>

#	DRUG	YEAR	NOVEL COMPOUND	COMMENT
1	<u>ceftaroline</u>	Nov 2010	N	MRSA benefit
2	dalbavancin	May 2014	N	PK differentiation
3	<u>tedizolid</u>	Jun 2014	N	PK differentiation
4	<u>oritavancin</u>	Aug 2014	N	PK differentiation
5	<u>ceftolozane/tazobactam</u>	Dec 2014	N	<u>P.aerug</u> , ESBL
6	ceftazidime/avibactam	Feb 2015	Y	ESBL + CPE

- Razvoj novi antibiotika je opao dramatično

## Pri novi antibiotic u zadnjih 30 godina

### Teixobactin

Antibiotik sa malom molekulom, aktivan protiv gram-pozitivnih bakterija.

Pripada novoj klasi antibiotika.

Prvi put otkriven na Univerzitetu Honh Konga, objavljeno početkom 2015 u časopisu ***Nature***.

U studiji, teixobactin je prikazan da ubija ***Staphylococcus aureus*** i ***Mycobacterium tuberculosis*** i da ove bakterije ne razvijaju rezistenciju.

New antibiotic found in human nose

[Lugdunin \(2016\)](#)

By Kai Kupferschmidt | Jul. 27, 2016, 1:00 PM

SCIENCE

## New antibiotic for deadly MRSA infections found right under our noses

BY NSIKAN AKPAN July 27, 2016 at 3:22 PM EDT

### Univerzitet Tübingen, Nemacka

Naučnici su analizirali mikrobnu populaciju u nosu kod 187 hospitaliziranih pacijenata.

60 od njih su bili nosioci *S. aureus* i 17 ***S. lugdunensis***; samo jedan je imao obe bakterije.

Ovo je sugeriralo da je *S. lugdunensis* snažan neprijatelj *S. aureus*-a.

# Novo odobreni antibiotici

- **Plazomicin** je nova generacija **aminoglikozida** ("neoglycoside"), derivat [sisomicin-a](#). Inhibira sintezu proteina.  
Odobren od FDA 25 Juna **2018**, za odrasle pacijente sa kompliciranim urinarnim infekcijama.
- **Xerava (eravacycline)** je fluorociklin, iz grupe **tetraciklina**. Sprečava sintezu proteina vezivanjem za 30S ribozimskih podjedinica.  
Odobreno od FDA u Avgustu, **2018**, za tretman komplikovanih intraabdominalnih infekcija, starijih od 18 godina.
- **Nuzyra (omadacycline)** moderniziran **tetraciklin**, specijalno dizajniran da prevaziđe rezistenciju na tetracikline.  
Odobreno od FDA u Oktobru, **2018**, za adultne pacijente sa bakterijskim pneumonijama i akutnim infekcijama kože i kožnih struktura.

# A new antibiotic uses sneaky tactics to kill drug-resistant superbugs

The drug will need to go through more testing before it's used in humans

BY LAUREL HAMERS 1:00PM, SEPTEMBER 12, 2018

Magazine issue: [Vol. 194, No. 7, October 13, 2018, p. 7](#)

Nove molekule koje deluje na različiti način nego sadašnji antibiotici, sto će otežati bakterijama razvoj rezistencije (September 12, 2018, *Nature*). Najveći broj antibiotika ubija bakterije tako što čini njihov ćelijski zid slabiji ili preko sprečavanja produkcije odregjenih proteina.

Nova molekula koriste drugaciju **“taktiku”**. **Inhibira ključan enzim u ćelijskim membranama koji pomaže bakterijama da sekretiraju proteine.**

Ove molekule uništavaju multirezistentne bakterije, **ALI** su potrebna dodatna ispitivanja pre upotrebe kod ljudi.

## EU naučni projekti za AMR

- **15 novih EU naučnih projekata**
- Sedam projekata imaju za cilj razvoj **NOVIH ANTIBIOTIKA, VAKCINA ili ALTERNATIVNIH TRETMANA**
- Drugi projekti su za identifikaciju **boljih metoda upotrebe** postojećih antibiotika ili proučavanje antibiotske rezistencije u **lancu ishrane**.
- Tri projekata rade na razvoju **novih nanotehnologija**.



## Tri projekata, baziranih na nanotehnologiji su financirani od EU Seventh Framework Program (FP7):

### 1. *PneumoNP* (Nano terapeutici za tretman pneumonija):

- ❖ Za tretman infekcije pluća sa Gram-negativnim bakterijama
- ❖ Razvoj novih antibiotika za **inhalaciju** koji imaju nano-nosače kombinovanih sa antimikrobnim peptidima
- ❖ Produkcija **aerosol-sprej** sistema za podjednaku distribuciju doze leka u plućnim alveolama.

## 2. *FORMAMP* (Nova Nano formulacija antimikrobnih peptida za tretiranje bakterijskih infekcija):

- ❖ ***Antimikrobni peptidi*** (AMPs) imaju veliki potencijal kao novi lekovi koji **manje indukuju rezistenciju** zbog njihovog brzog i ne-specificnog mehanizma dejstva.
- ❖ Mogućnost formuliranja nanostrukturnih materijala i efikasne sisteme dostavljanja lekova u vidu:
  - ✓ **Lokalnog** spreja ili gela
  - ✓ Aerosli za **pluca**

### 3. NAREB (Nanoterapeutici za opasne, rezistentna bakterije)

#### Glavni ciljevi su:

- ❖ Optimiziranje nekoliko nano-formulacija antibakterijskih lekova za poboljšanje terapije infekcija prouzrokovanim multirezistentnim sojevima **TB i MRSA**.
- ❖ Naglašavanje problema **biovaliditeta** lekova unutar inficiranih makrofaga
- ❖ **Transport** preko bakterijskog ćelijskog zida uz izbegavanje **mehanizma za begstvo** patogenih m.o.

## Savremeni pristupi koji obećavaju, baziraju se na:

- Biološkim faktorima (Bakteriofagi, Sintetska biologija)
- Fizičkim faktorima (Hladna plazma na niskim temperaturama, Fotodinamska antimikrobna hemoterapija)
- Hemijski modulatori virulencije i alternativne antimikrobne komponente
  - Modulatori virulencije
  - Modulatori QS signalnih komunikacija

- **Nova strategija je otstranjivanje plazmida** (koji nose gene rezistencije), pomoću **inhibitora konjugacije** (e.g. TraE inhibitori, linoleinska, oleinska, 2-hexadecynoic i tanzawainska kiselina, **faga** i **CRISPR/Cas**-baziranih pristupa).
- Momentalno ne postoji mogućnost za otstranjivanje plazmida ***in vivo***, **ali**
- Ovi mehanizmi su upotrebljivi za redukciju gena rezistencije koji postoje u **okolini** (prirodi).

- Velika antimikrobna efikasnost upotrebom Nanotehnologije obuhvata:

- **Nanostrukture (nano castice) za antimikrobnu terapiju:**

- Cink oksida
- Srebra
- Magnetnih nanočastica kao  $\text{Fe}_3\text{O}_4$

- **Antimikrobne nano-nosače**

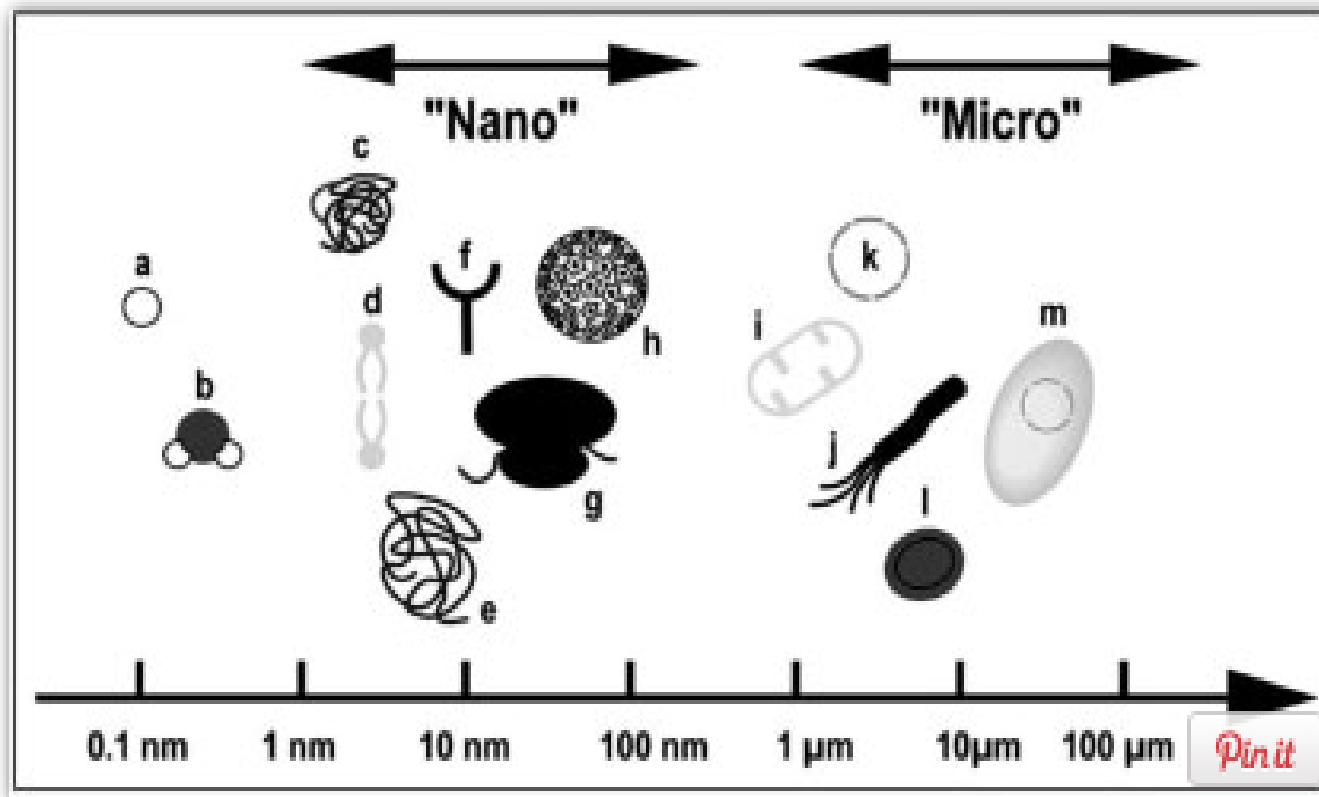
- Antimikrobne nano-modifikovane **površine** (anti-adherentne nano-površine)



- **Nanotehnologija** uključuje instrumente ili materijale koji imaju najmanje jednu **dimenziju od 1–100 nm** (duzine).

U ovim dimenzijama, **fizičke i hemijske osobine** materijala se razlikuju od normalnih veličina iste materije.

*(veći odnos površina/volumen, boja, solubilnost, difuznost, čvrstoća, toksičnost, termodinamičnost, magnetizam, optičke mogućnosti i drugo).*



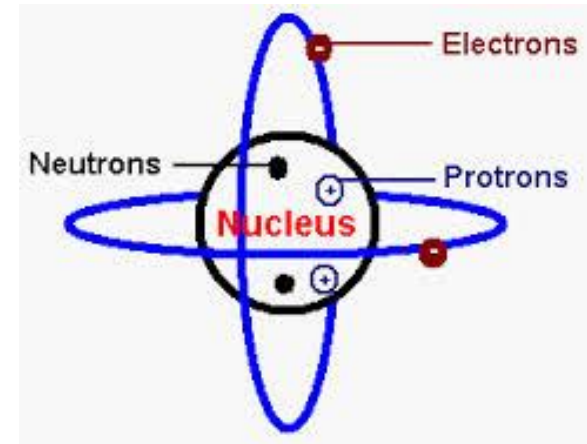
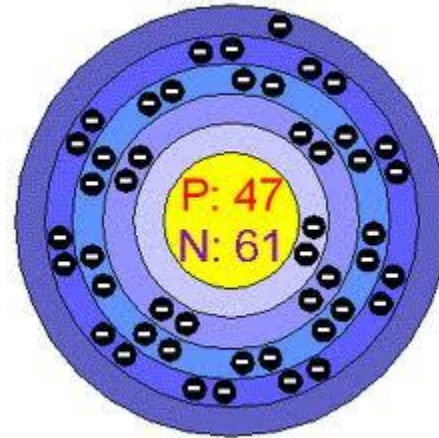
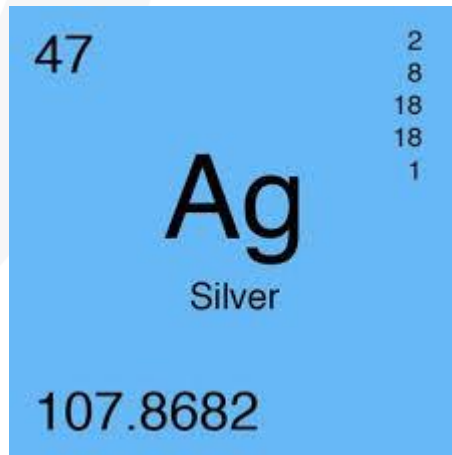
Typical size of nano- and micro-sized biological objects (horizontal axis: log-scale) from left- to right: (a) Hydrogen atom ( $\sim 0.1\text{nm}$ ), (b) water molecule (diameter:  $\sim 0.4\text{nm}$ ), (c) peptide aptamer (size  $\sim 3\text{nm}$ ), (d) lipid bilayer (thickness  $\sim 5\text{nm}$ ), (e) protein (size  $\sim 10\text{nm}$ ), (f) antibody (size  $\sim 10\text{nm}$ ), (g) ribosome (diameter  $\sim 30\text{nm}$ ), (h) human papilloma virus (diameter  $\sim 60\text{nm}$ ), (i) mitochondrion (length  $\sim 1\ \mu\text{m}$ ), (j) *Helicobacter pylori* (length  $\sim 3\ \mu\text{m}$ ), (k) nucleus (diameter  $\sim 3\ \mu\text{m}$ ), (l) erythrocyte (diameter  $\sim 8\ \mu\text{m}$ ), mammalian cell (diameter  $\sim 20\ \mu\text{m}$ ). [source]

**Nano-materijali metala** (srebro, zlato, bakar, titanijum, cink, magnezijum, kadmijum i aluminijum) imaju **unikatnu** antimikrobnu aktivnost.

Nanočastice se mogu **sintetizirati** u reakcijama u:

- **Čvrstom stanju** (razbijanjem većih materijala) i
- **Hemijskim metodama** (vodena hemijska sinteza).

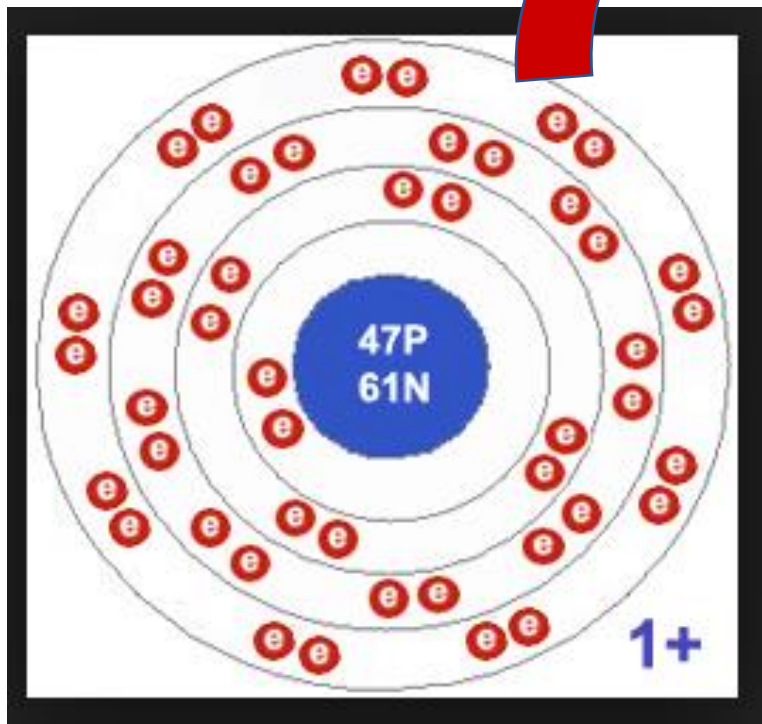
- Neke studije su pokazale da **joni srebra** imaju najjači baktericidni efekat, bakar i zlato slabiji
- **Unutar** ljudskog tela, joni srebra (vodeni rastvori) se brzo kombinuju sa hloridima (serum je bogat sa natrijum i kalijum hloridom, u želucu ima HCl) i formiraju nerastvorljivu komponentu **SREBRO hlorid** koja je daleko manje reaktivna nego nanočastice metalnog srebra.
- Samo **metalne** srebrne nanočastice (ne rastvorljive) mogu opstati unutar ljudskog tela jer na njih ne deluju joni hlora.



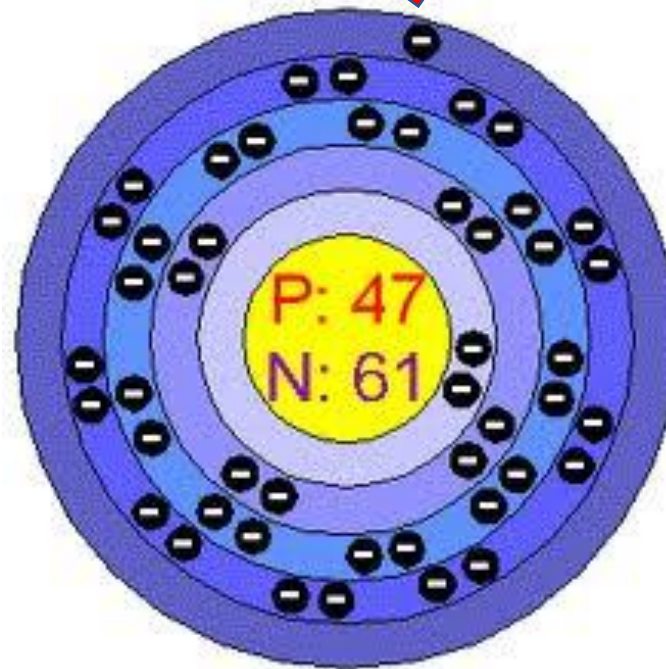
## Atom Srebra:

- Formula: Ag
- Atomska težina/ masa: 107,8677
- Dijametar 0,288 nm
- Broj protona 47
- Broj elektrona 47 (5 elektronskih orbita- energetske nivoa)
- Broj neutrona 61





Srebro - **jon** (46 el.)  
Nedostaje jedan elektron



Srebro (47 el.)



- Upotreba nanokristala srebra kao antimikrobnog agensa za tretiranje **rana** je jedna od najranijih aplikacija nanomedicine.
- Zavoji obloženi nano-kapsulama koje sadrže antibiotike sa idejom da se bakterije eliminišu za nekoliko minuta umesto klasičnog tretmana sa antibioticima za koji su potrebne nekoliko nedelja.

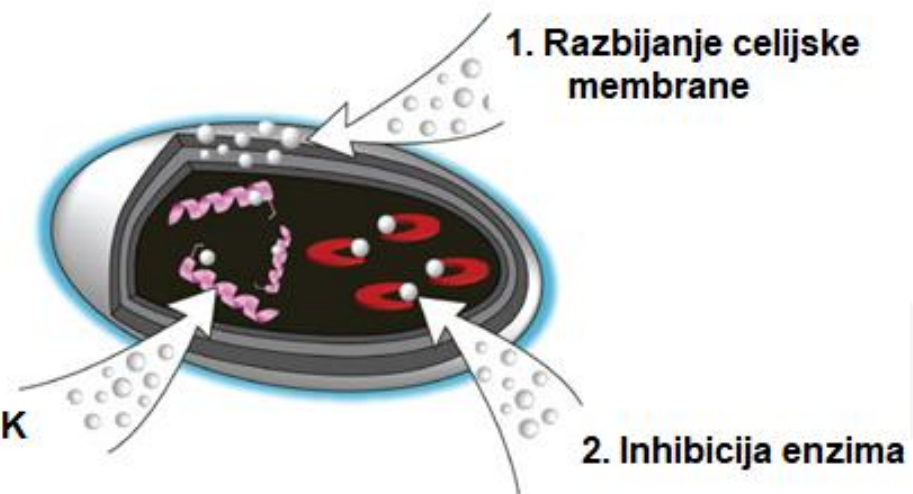


## Kako djeluju Joni Srebra?

**Inhibiraju razmnožavanje bakterija:**



3. Razbijanje DNK lanaca



**PVD (Physical Vapour Deposition) sistem koji smo upotrebili za produkciju tankog filma (viseslojni)**

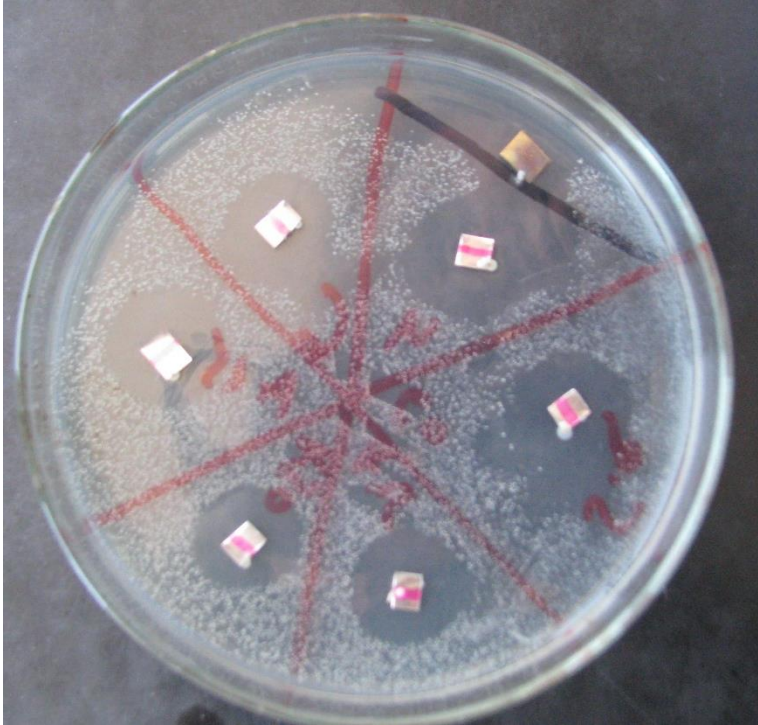


Sample No.	Composition	Antimicrobial activity
1	<u>Ti/TiN (dc)</u>	NO
2	<u>Ti/TiO<sub>2</sub> (pulse)</u>	NO
3	Ti <sub>2</sub> O	NO
4	Ag	YES
5	<u>Ti/TiNO<sub>x</sub></u>	NO
6	<u>Ti/Ag/Ti/Ag</u>	YES
7	<u>Ti/TiN/Ag<sub>60</sub></u>	YES

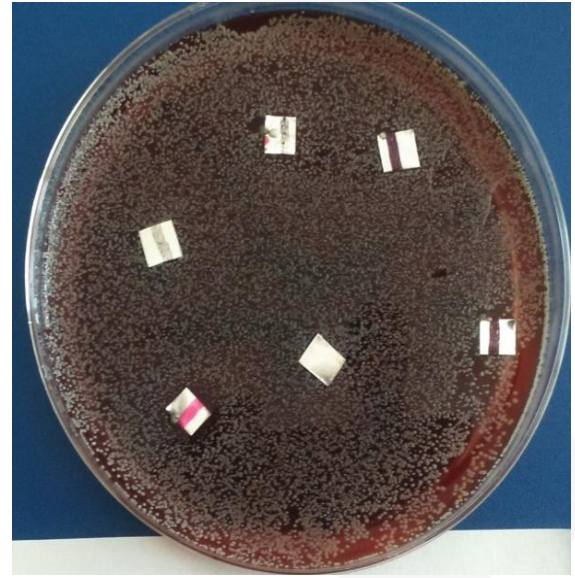
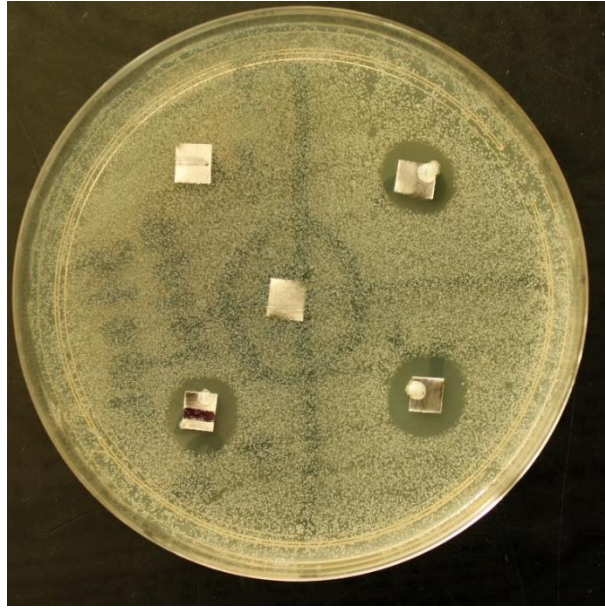
**3 – 5 slojeva (10-20 nm svaki)  
ukupno 50 – 100 nm**

<b><i>Microorganism</i></b>	<b><i>Susceptible</i></b>
<b><i>Staphylococcus epidermidis</i></b>	<b>YES</b>
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	<b>YES</b>
<b><i>Escherichia coli</i></b>	<b>NO</b>
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>NO</b>
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	<b>NO</b>
<b><i>Candida albicans</i></b>	<b>NO</b>









## ZAKLJUČAK

**Alternativni pristupi** su novi i najveći **prioriteti** moderne medicine i biotehnologije za **kontrolu** antimikrobne rezistencije, sa osnovnim ciljem - poboljšanje zdravlja i spasavanje ogromnog broj života:

- ❖ Upotrebom prirodnih ili vještačkih molekula sposobnih da promene virulentnost i komunikaciju između ćelija
- ❖ Upotrebom savremenih tehnoloških procesa u razvoju molekularnih čestica sa nano-dimenzijama, koje imaju veliki **antimikrobni** efekat, a istovremeno su **bezbedne** za upotrebu kod ljudi.



## Racionalna upotreba Antibiotika!!!

STO IH VIŠE KORISTIMO  
BRŽE IH GUBIMO

*Burke JP, Lancet 1995;345:977*

A circular logo with a purple background. The text "Get Smart About Antibiotics" is written in a white arc at the top. In the center, two cartoon characters, a blue pill and a red pill, are smiling and holding hands. The word "Antibiotics" is written in a white arc at the bottom.

Европска агенција за лекови



# QUO VADIS

## nano



EUROPEAN  
ANTIBIOTIC  
AWARENESS DAY

A European Health Initiative

NHS

