

Zukunft fördern: EFRE Thüringen

EFRE-Jahresveranstaltung 2016

Axel Brakhage

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut –
Friedrich-Schiller-Universität Jena

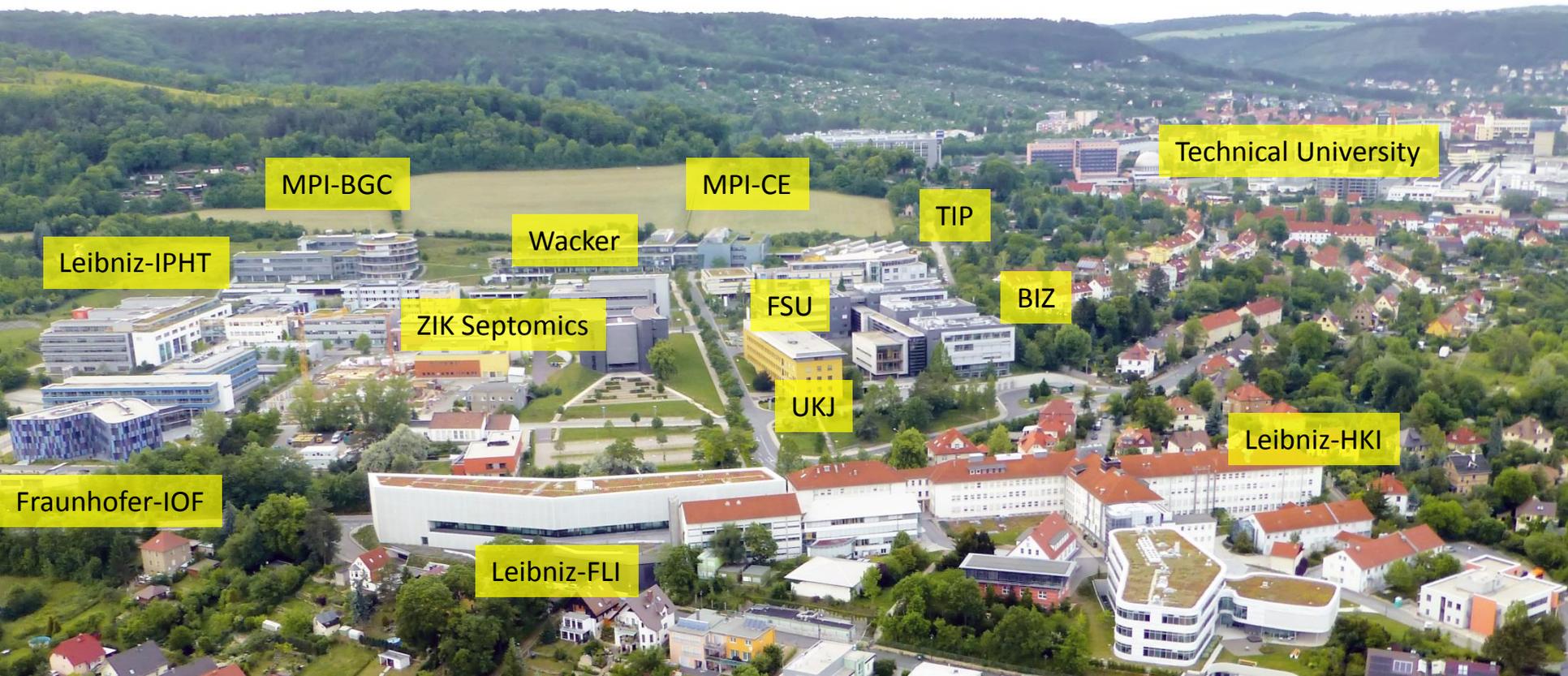
EFRE im Bereich Forschung & Innovation

Beutenberg-Campus

11 Forschungseinrichtungen (3×Leibniz, 2×Max Planck, 1×Fraunhofer, FSU+UKJ)

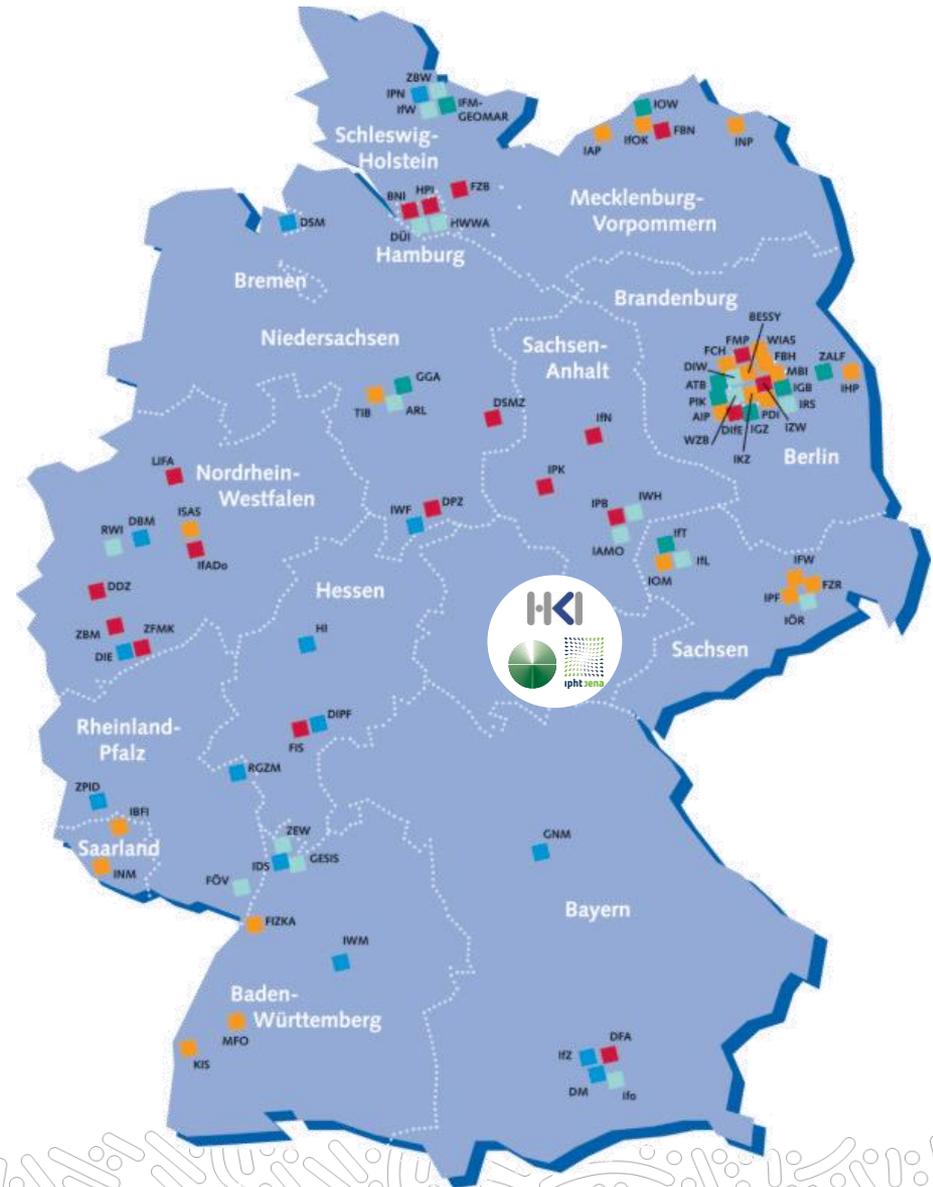
1 Unternehmen: Wacker Biotech GmbH

2 Gründerzentren mit mehr als 50 Start-ups

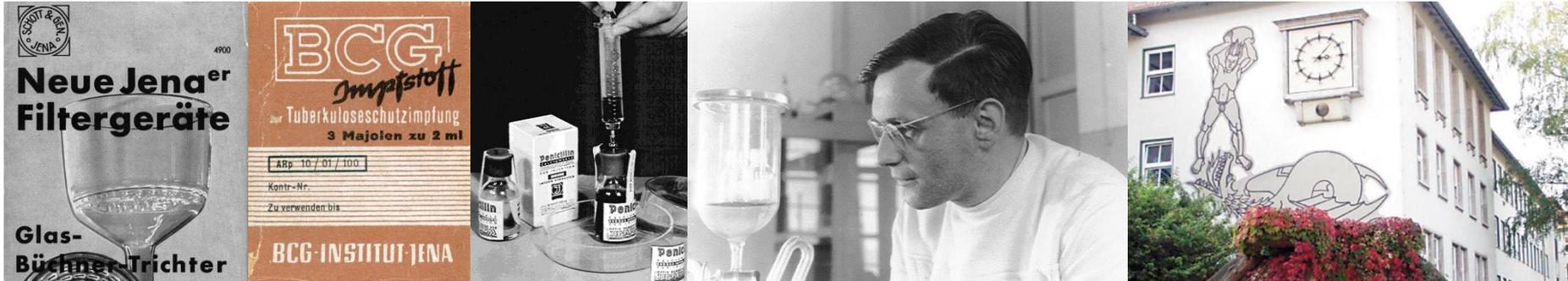


Leibniz-Gemeinschaft

- 88 Institute in 5 Sektionen
Sektion C: Lebenswissenschaften
- 17.200 Beschäftigte
1,5 Mrd. € Jahresetat
- Finanzierung 50% Bund, 50% Land
- Thüringen: HKI • FLI • IPHT
- Präsident: Matthias Kleiner



Geschichte des HKI



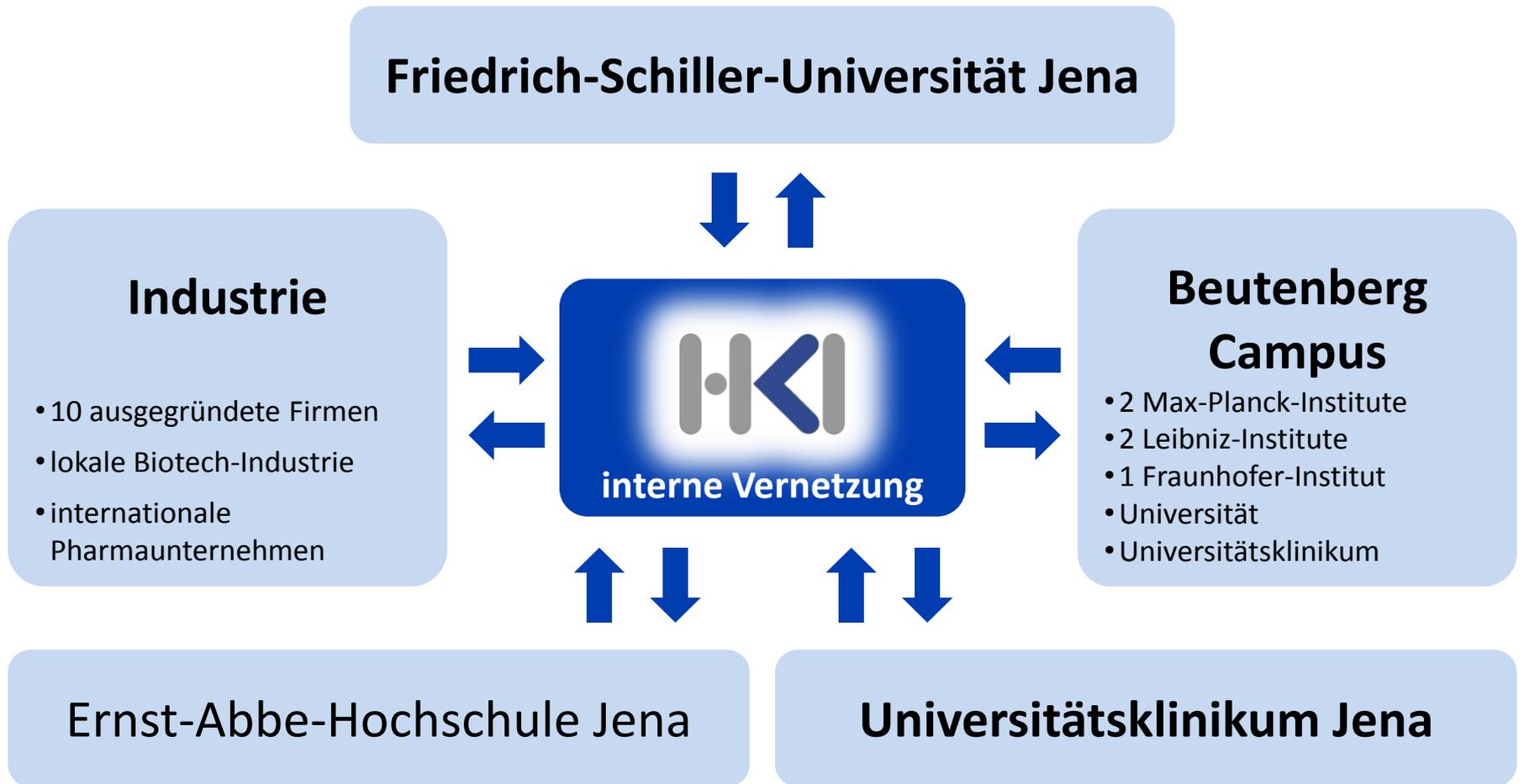
- 1950 BCG-Gebäude, bis 1990 Produktion **BCG-Impfstoff**
- 1951 Baubeginn Hauptgebäude
- 1953 **IMET – Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie**
- 1956 Aufnahme in die Akademie der Wissenschaften
- 1970 **ZIMET – Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie**
-
- 1991 **Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung**
- 1999 Evaluierung, Aufnahme „Blaue Liste“
- 2003 Aufnahme in die Leibniz-Gemeinschaft
- 2005 **Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut –**



HKI 2016



Forschungsumfeld



Infektionen in den Medien – Die Krise der Antibiotika

Antibiotika in Tiermast

Der Kampf
gegen den Keim



Frau Doktor, bitte
nicht anfassen!

Händedesinfektion kann Leben retten.

Der Tod auf dem Teller

Risiko Schweinemett: Jede sechste Packung ist mit Erregern kontaminiert, die gegen Antibiotika resistent sind

Deutsche für Impfpflicht

SPIEGEL ONLINE WISSENSCHAFT

Brandenburg: Gefährlicher Parasit
in Stechmücken entdeckt



Totgespart

Operation gelungen, Patient in Gefahr. Warum gibt es in Krankenhäusern: zu viele Keime und zu wenig Personal? Eine Überlebensgeschichte aus der Berliner Charité

Gedopte Schweine

Fast die Hälfte aller in China hergestellten Antibiotika werden dort in der Tiermast eingesetzt.

Lebensbedrohliche Infektionen

60.000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland

30.000 Todesfälle auf Grund multiresistenter Mikroorganismen

Gesellschaftliche Kosten nicht bezifferbar

“Antimicrobial resistance is a **ticking time bomb** not only for the UK but also for the world.”

Dame Sally C Davies, UK Chief Medical Officer, 2013



Fallbeispiel *Acinetobacter baumannii*

Süddeutsche Zeitung

NEUESTE NACHRICHTEN AUS POLITIK, KULTUR, WIRTSCHAFT UND SPORT

+ NDR, 24./26.01.2015

Gefährliche Keime in Kiel: Im Universitätsklinikum Kiel haben sich in den vergangenen 5 Wochen 14 Menschen mit einem multiresistenten Erreger infiziert. Fünf dieser Patienten sind bereits verstorben. Bei insgesamt 11 Verstorbenen wurde der Keim nachgewiesen.

Ursache: 4MRGN *Acinetobacter baumannii*

Übertragung:

- 11. Dezember 2014 – Deutscher Urlauber, aus einem Krankenhaus aus der Türkei nach Kiel verlegt (inzwischen verstorben)
- Ausbruchswelle, am Campus Kiel wurden bis auf weiteres 2 Intensivstationen geschlossen



Lebensbedrohliche Infektionen

MRGN – Multiresistente Gram-negative Stäbchen

3MRGN – empfindlich für nur noch eine Substanzgruppe aus den Gruppen

- Acylureidopenicilline,
- 3./4. Generations-Cephalosporine,
- Carbapeneme,
- Fluorochinolone

4MRGN – **resistent gegenüber allen 4 Antibiotikagruppen**

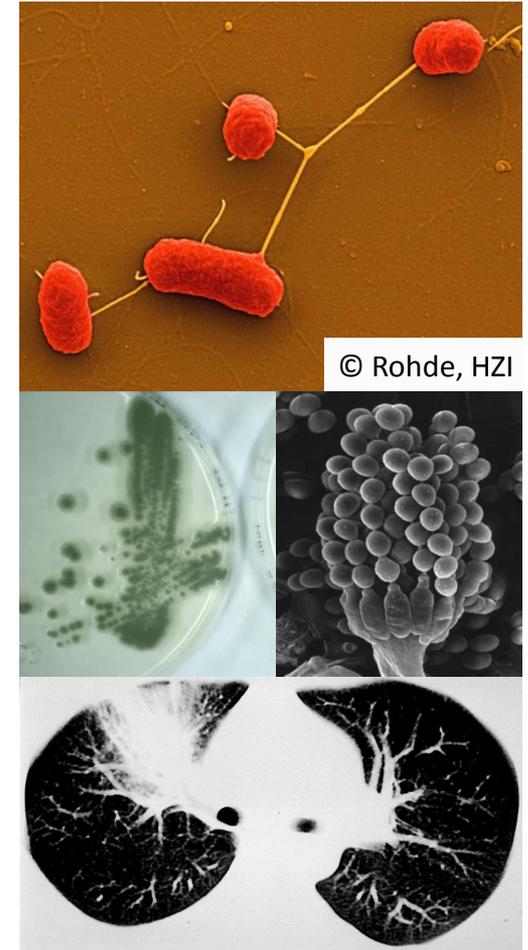
Enterobakterien • *Escherichia coli*,
 • *Klebsiella spp.*

Nonfermenter • ***Acinetobacter baumannii***,
 • *Pseudomonas spp.*

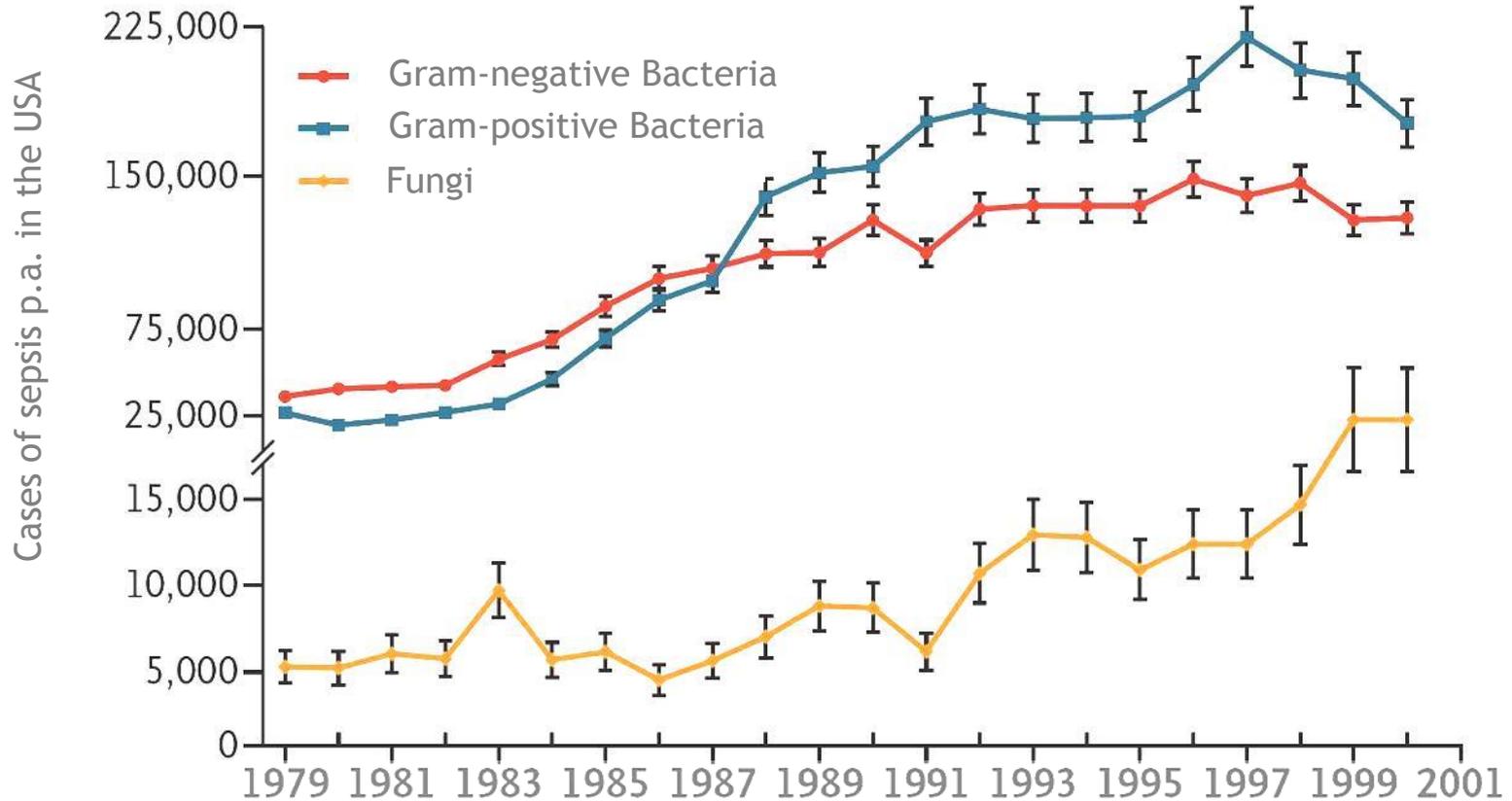


Ungelöste Probleme

- neue infektiöse Stämme
- multiresistente Bakterien
- Neue Krankheitserreger:
z.B. human-pathogene Pilze
- rasche Verbreitung von Erregern



Ursachen von Sepsis in den USA

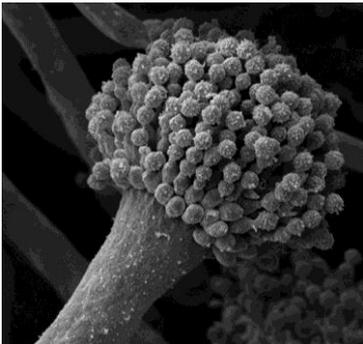


Martin et al, Epidemiology of Sepsis in the US 1979-2001 NEJM 2003

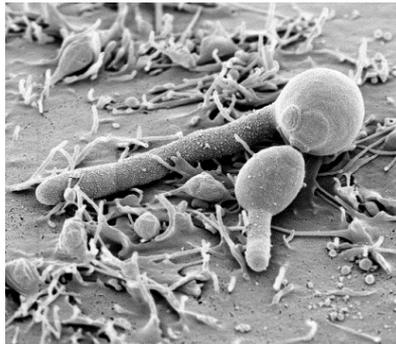
HKI - Unsere Motivation: gesamtgesellschaftliche Bedeutung

- Multi-resistente Krankheitserreger
- Human-pathogene Pilze

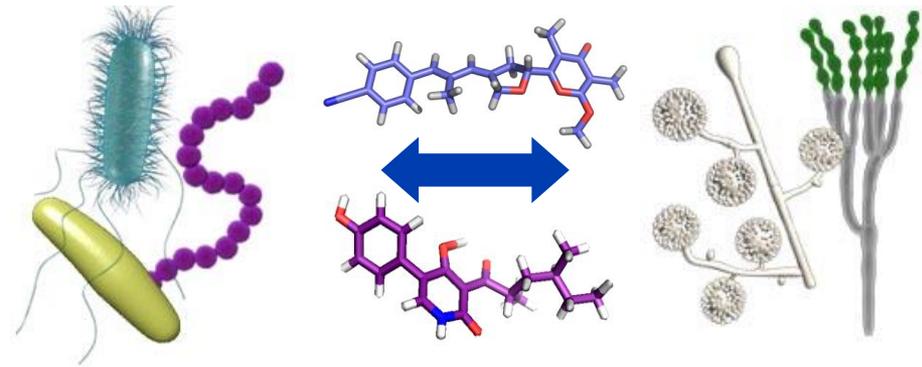
Naturstoffe – Wirkstoffe



Aspergillus fumigatus



Candida albicans



- wenig erforscht
- **Diagnose:** unsicher, unspezifisch, zu spät
- **Therapie:** ineffektiv, neue Wirkstoffklassen fehlen



Hohe Letalität

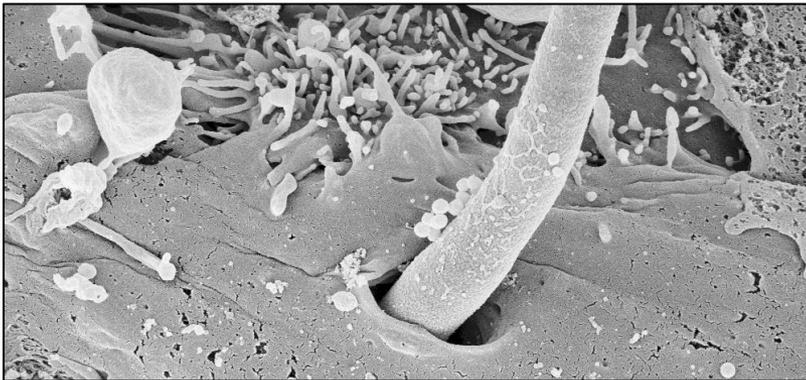
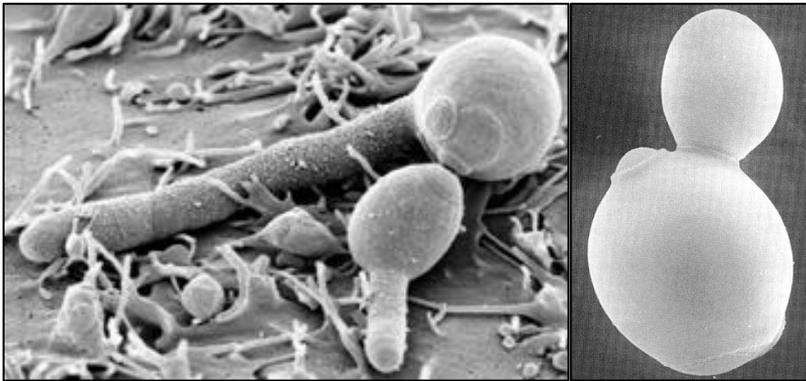
- Mediatoren der organismischen Kommunikation
- Evolutionär validierte Wirkstoffe
- Virulenzdeterminanten, Medikamentengrundlage
- leere Pipelines



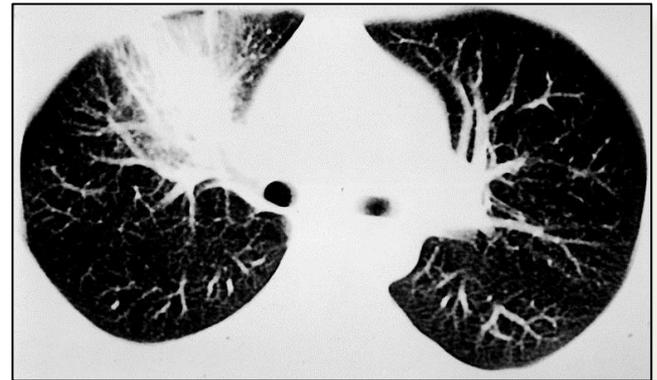
Gesellschaftlicher Bedarf

Infektionsbiologie von Pilzen

Candida albicans



Aspergillus fumigatus

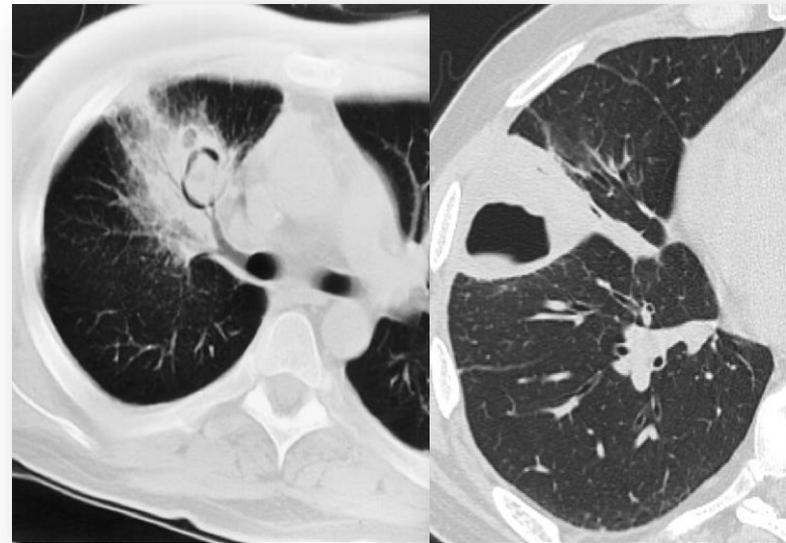


Invasive Aspergillose

Diagnose: schwierig, oft zu spät

Therapie: immer noch nicht optimal effektiv

➔ ➔ ➔ ➔ **Hohe Letalität**

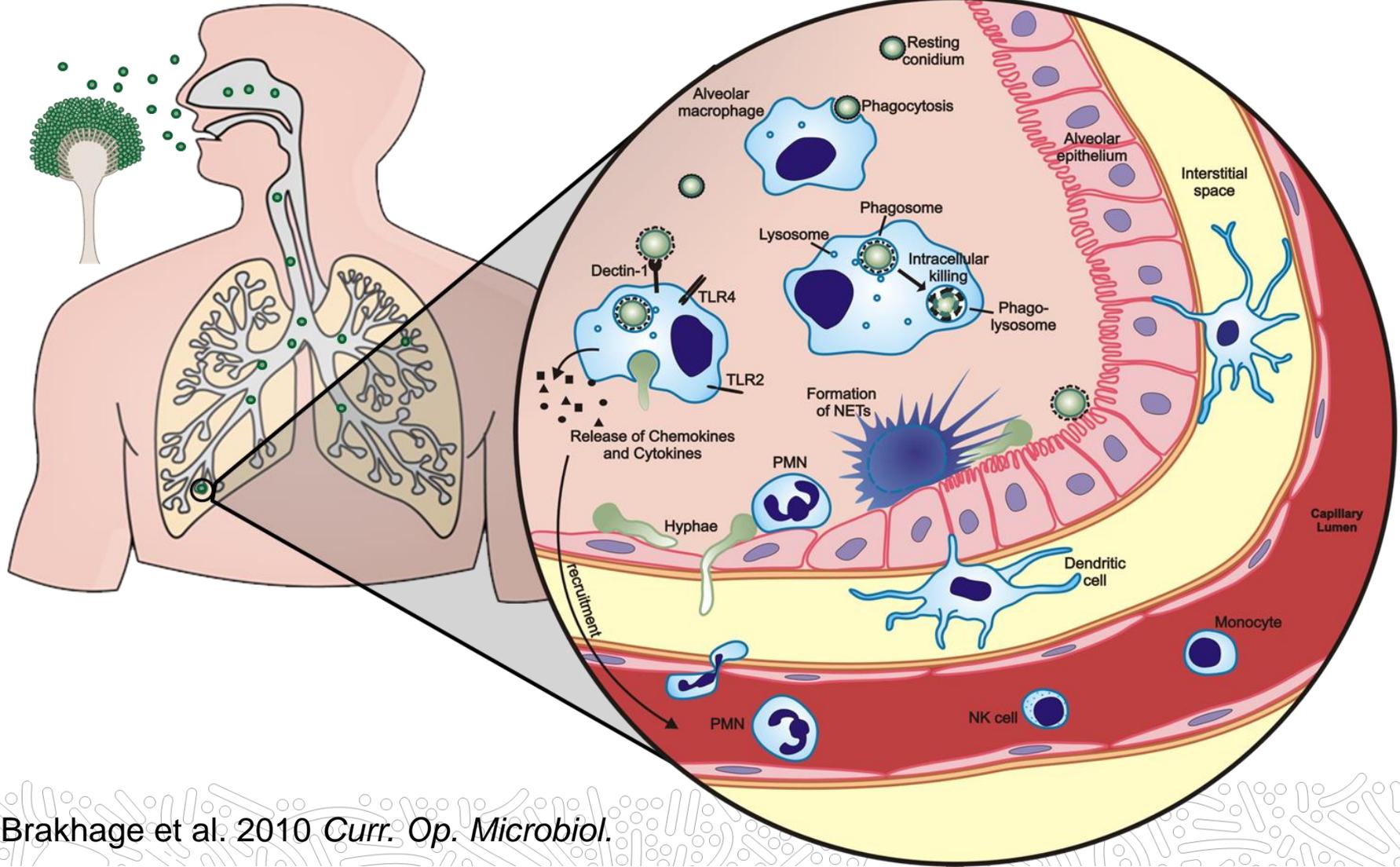


C. P Heussel, Heidelberg

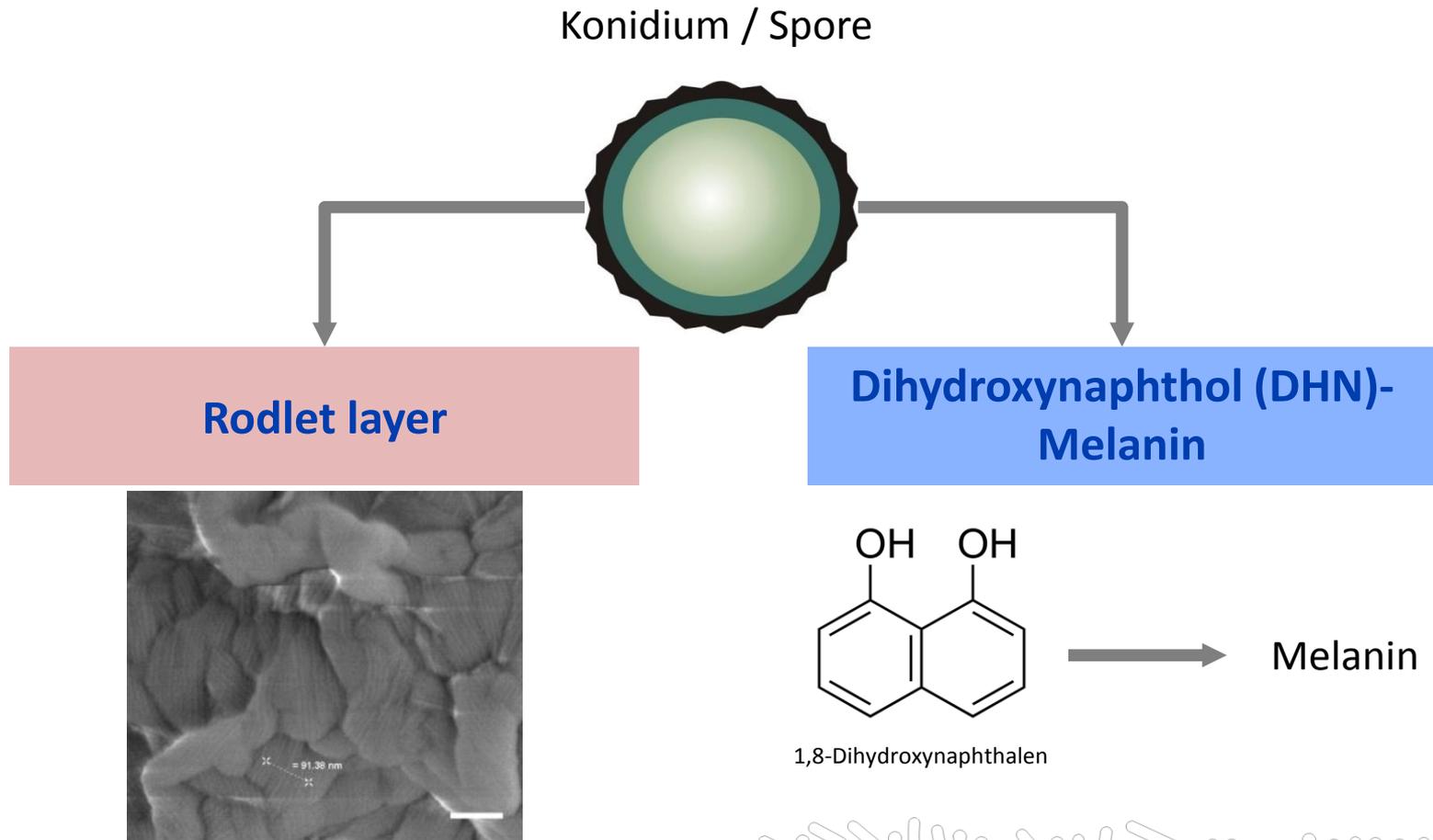


Interaktion von *Aspergillus fumigatus* mit Immunzellen

Inhalation von Konidien

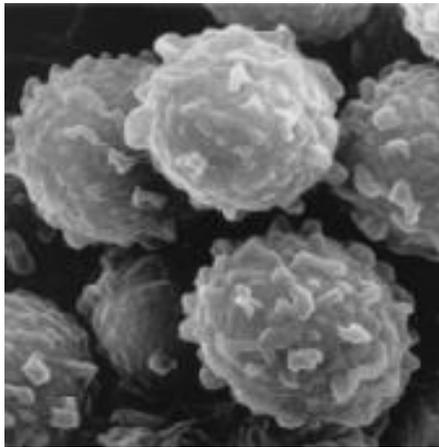


Oberflächenmoleküle: Erster und oft entscheidender Kontakt mit dem Immunsystem



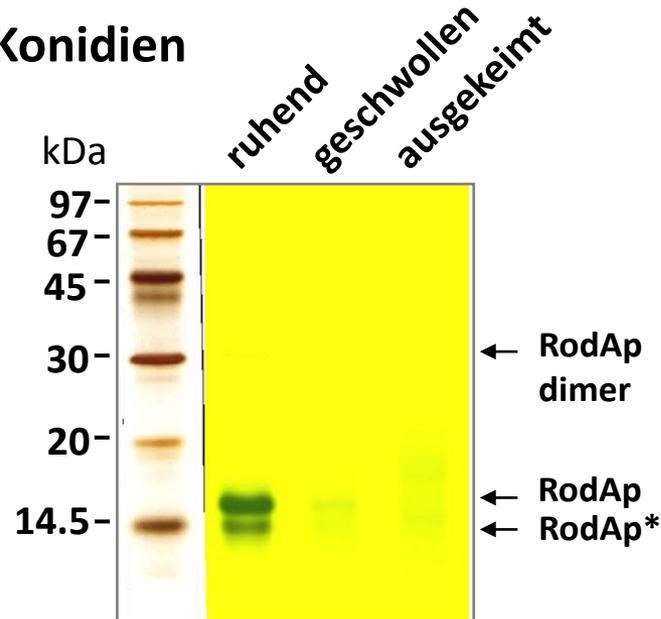
Oberflächen Hydrophobin RodA verhindert die Erkennung von Konidien durch das Immunsystem

Ruhende Konidien
Hydrophobin A

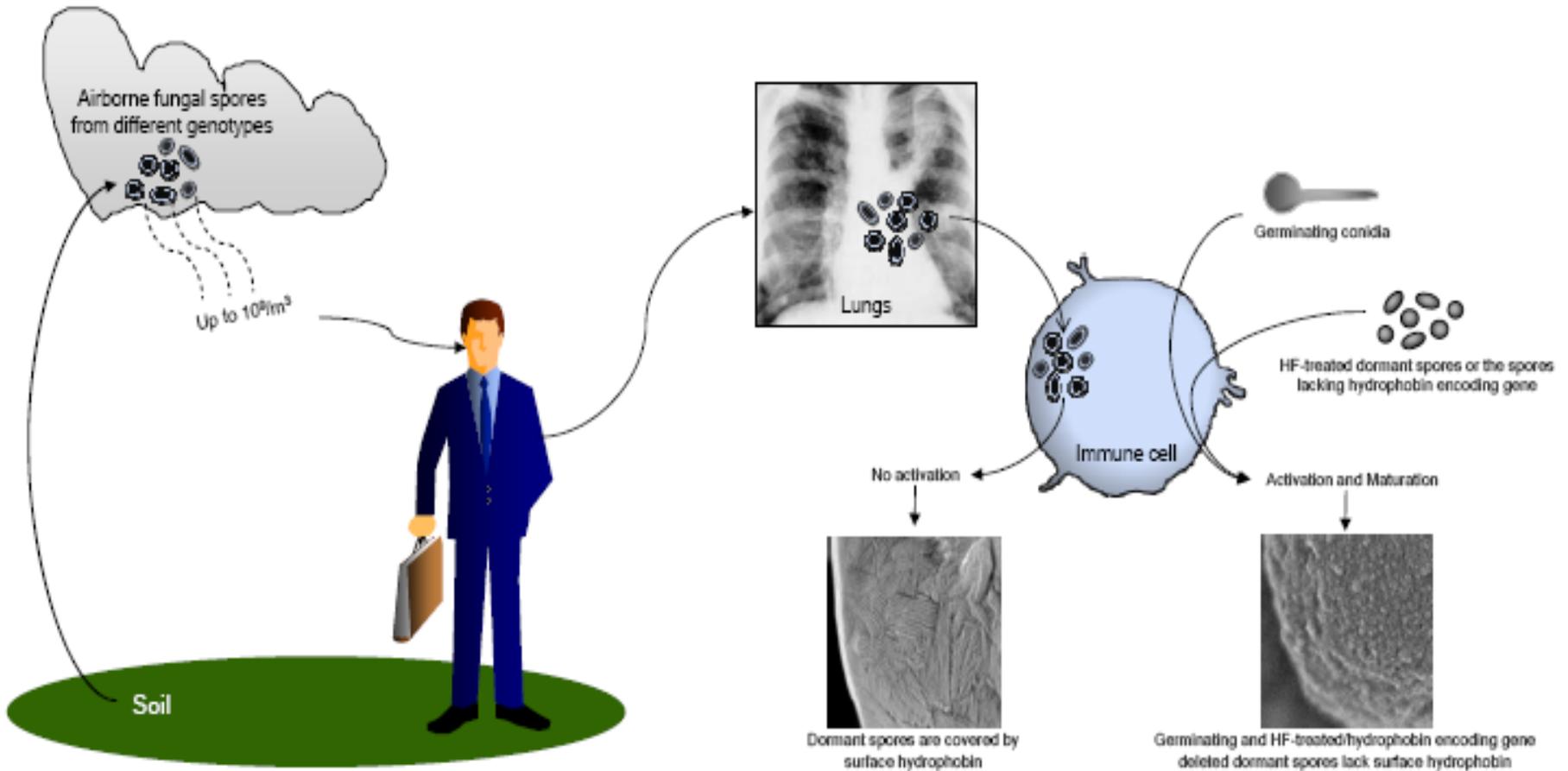


HF Extraktion
4°C, 3 Tage

Konidien

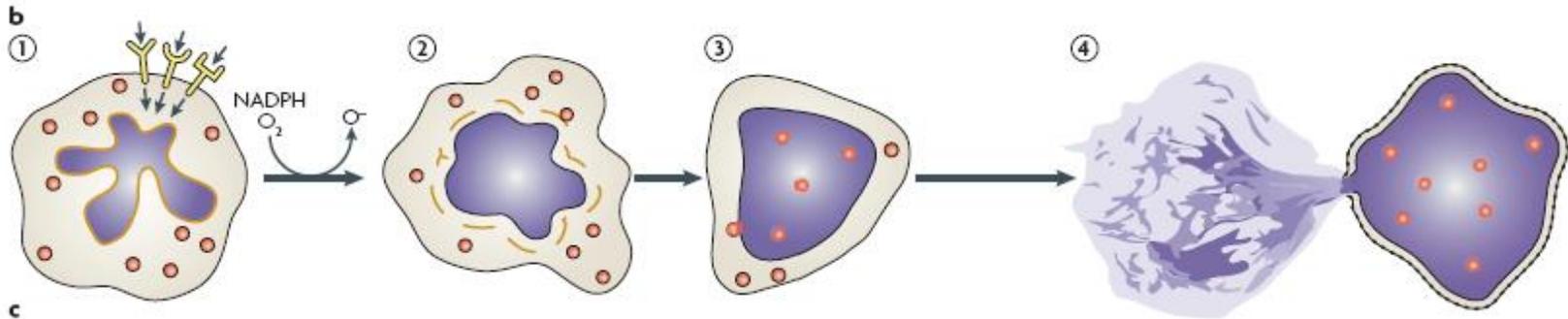


Oberflächen Hydrophobin RodA verhindert die Erkennung von Konidien durch das Immunsystem



Neutrophil extracellular traps (NETs)

Steps leading to NET formation

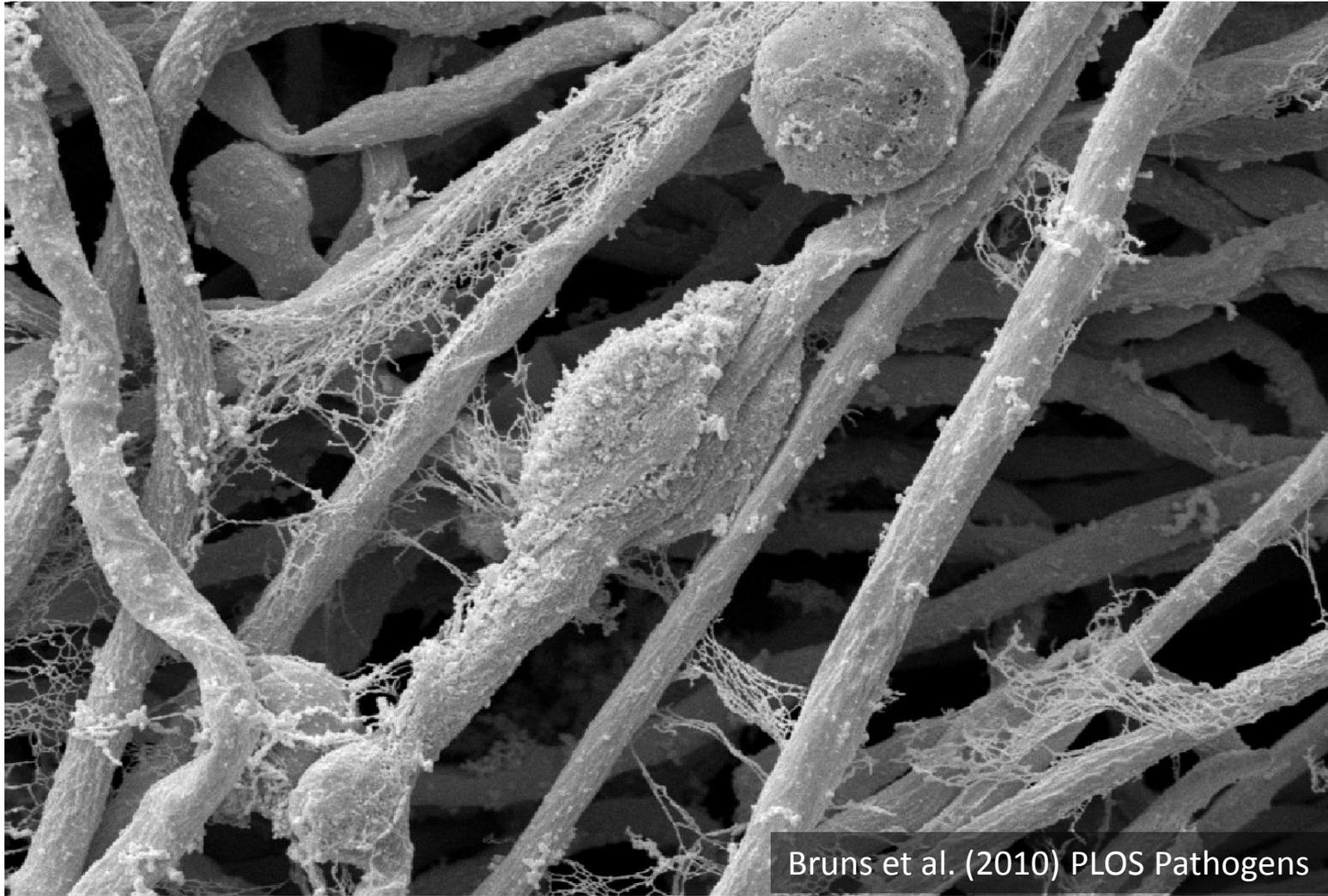


NETosis

Brinkmann and Zychlinsky (2007) *Nat. Rev. Microbiol.*



Neutrophil attached to mycelium

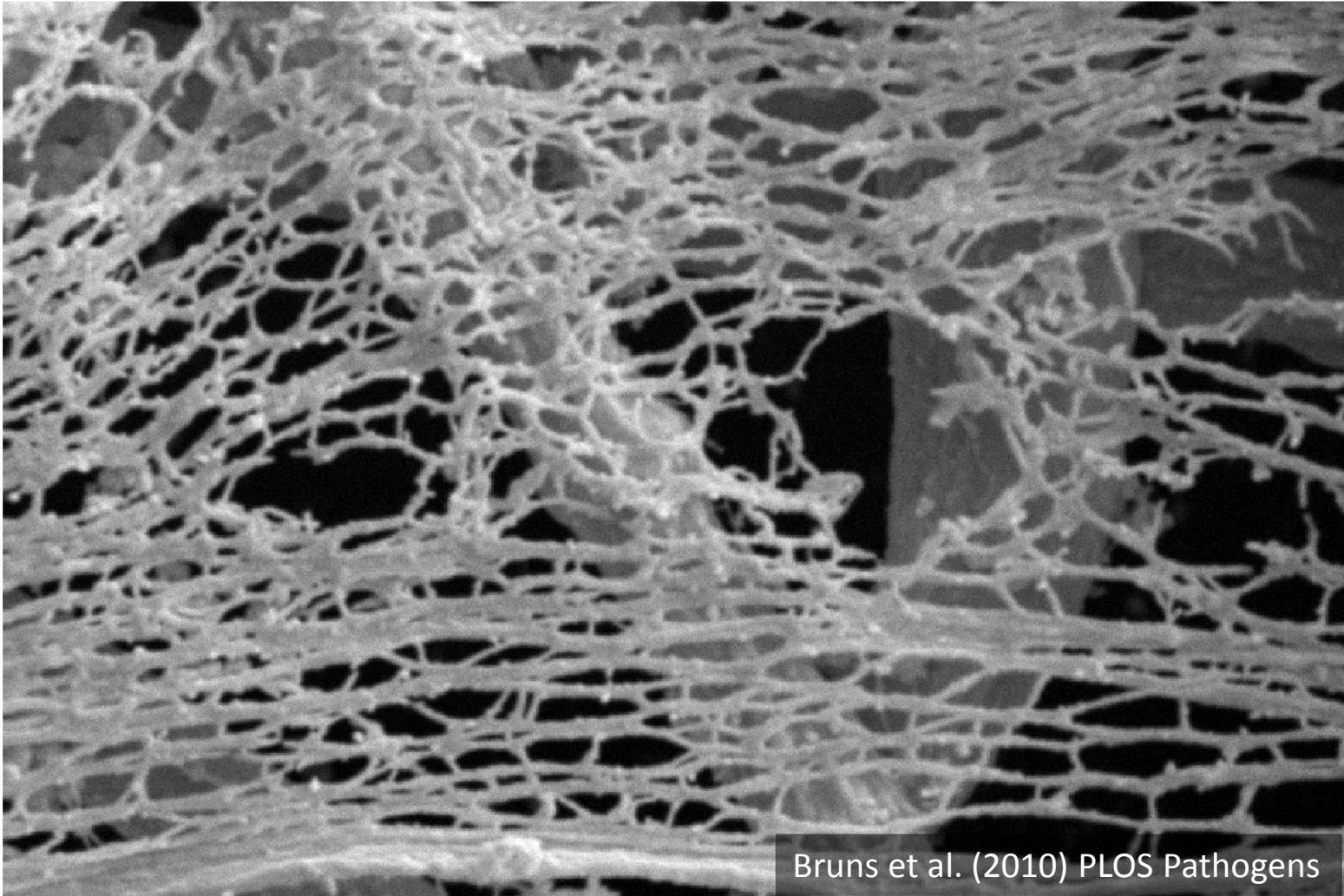


Bruns et al. (2010) PLOS Pathogens

NETs Fäden Probe 3	3µm	Mag = 2.67 K X	Photo No = 3345	Date :10 Sep 2008
Elektronenmikroskopisches Zentrum ©		WD = 10 mm	EHT = 10.00 kV	Time :10:41:39



Architecture of NET fibres

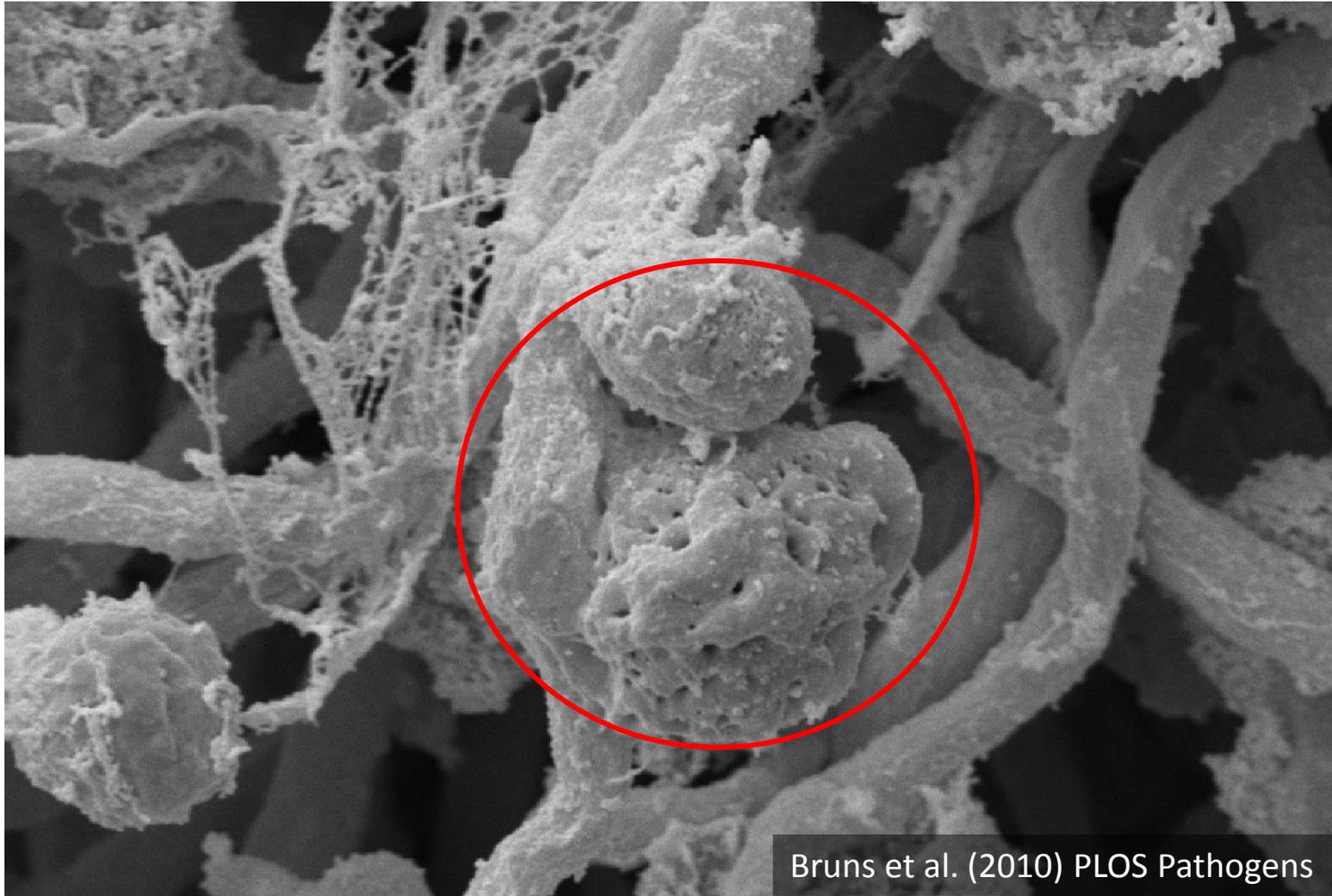


Bruns et al. (2010) PLOS Pathogens

<p>NETs Fäden Probe 1 Elektronenmikroskopisches Zentrum ©</p>	<p>1µm </p>	<p>Mag = 9.60 K X WD = 10 mm</p>	<p>Photo No = 3334 EHT = 10.00 kV</p>	<p>Date :10 Sep 2008 Time :10:13:19</p>
---	-----------------	--------------------------------------	---	---



Leaking neutrophil



Bruns et al. (2010) PLOS Pathogens

NETs Fäden 10000 Probe 2

Elektronenmikroskopisches Zentrum ©

2µm



Mag = 5.00 K X

WD = 11 mm

Photo No = 3327

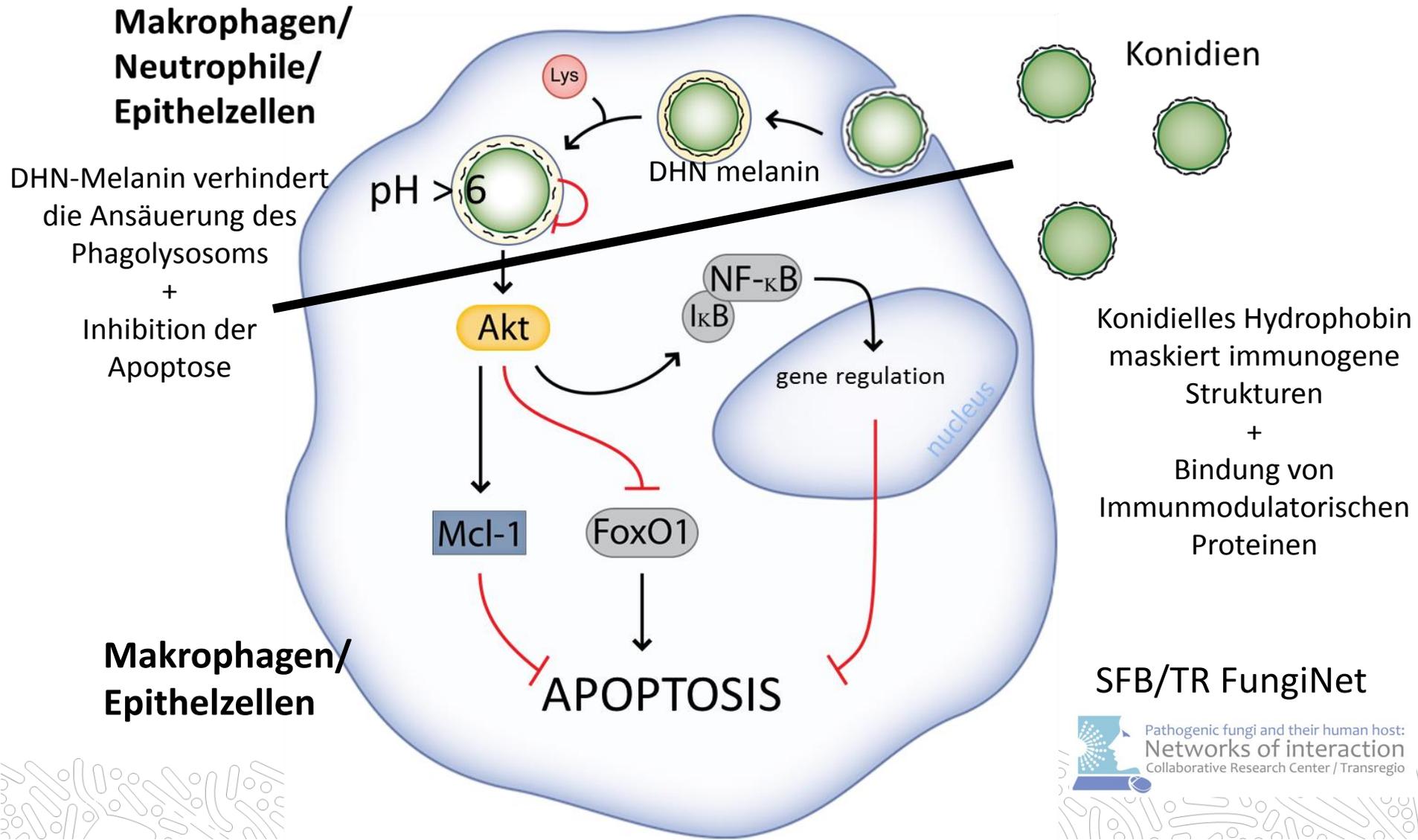
EHT = 10.00 kV

Date :10 Sep 2008

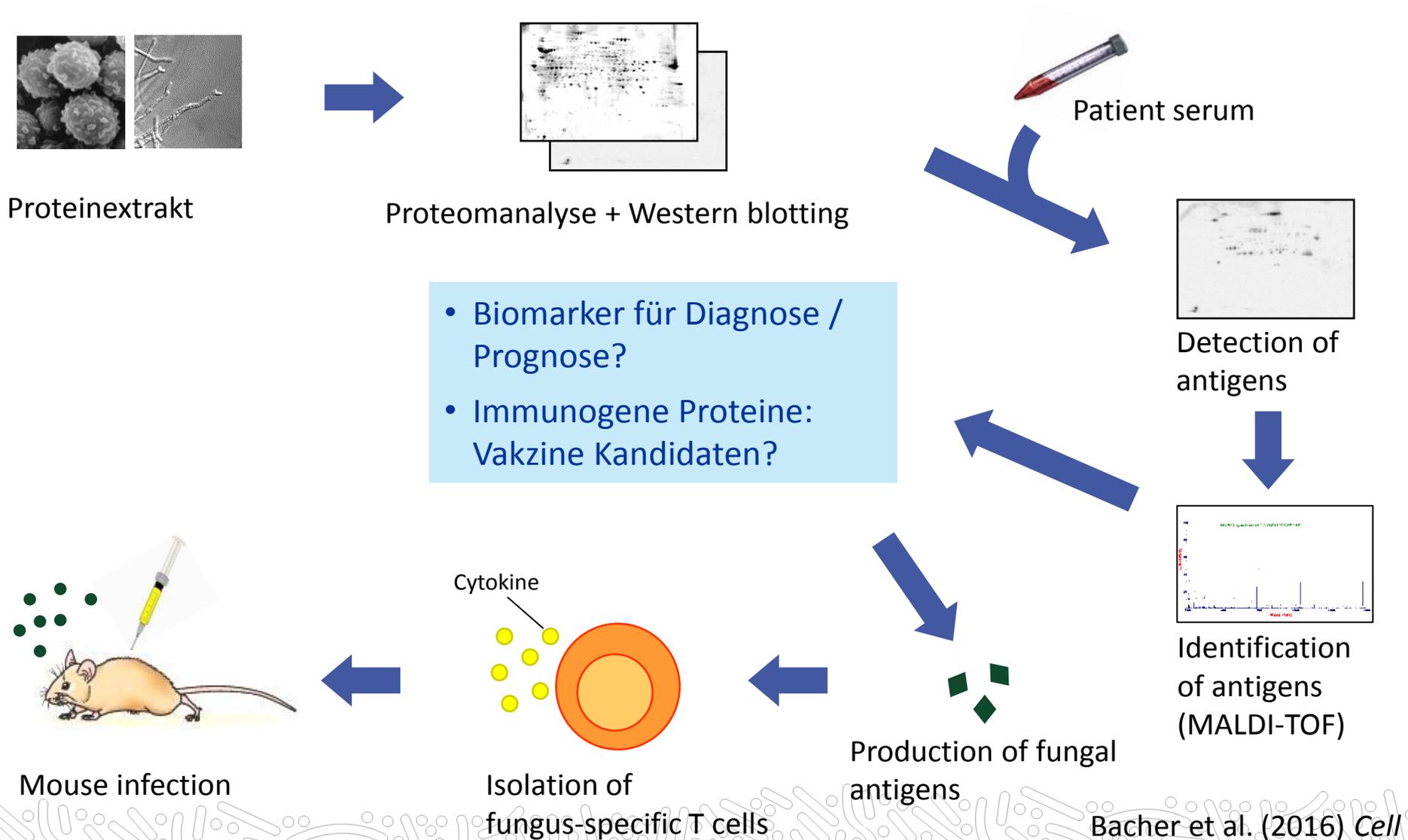
Time :9:45:09



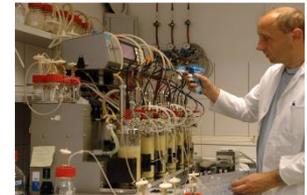
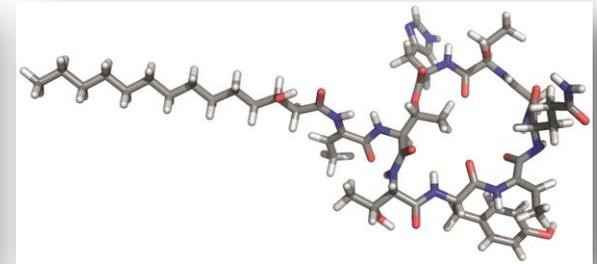
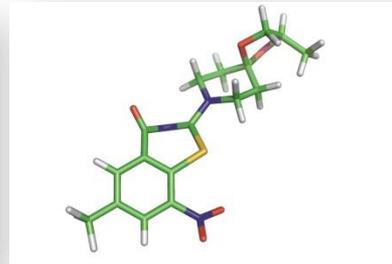
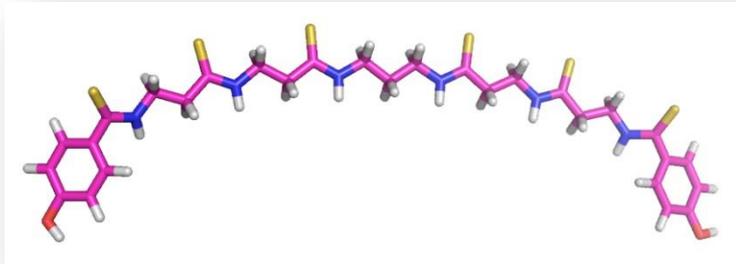
3-Stufen-Mechanismus der Immunevasion



Proteome-Analysen für Diagnose und T-Zell-Therapie



Die Krise der Antibiotika-Entwicklung



Signifikantes gesellschaftliches Problem

- 2013 Stellungnahme der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- 2015 Antibiotika-Resistenz – Thema des G7-Treffens auf Schloss Elmau, Bayern
- 2016 UNO-Generalversammlung:



**HIGH-LEVEL MEETING ON
ANTIMICROBIAL RESISTANCE**



21 SEPTEMBER 2016, UN HEADQUARTERS, NEW YORK



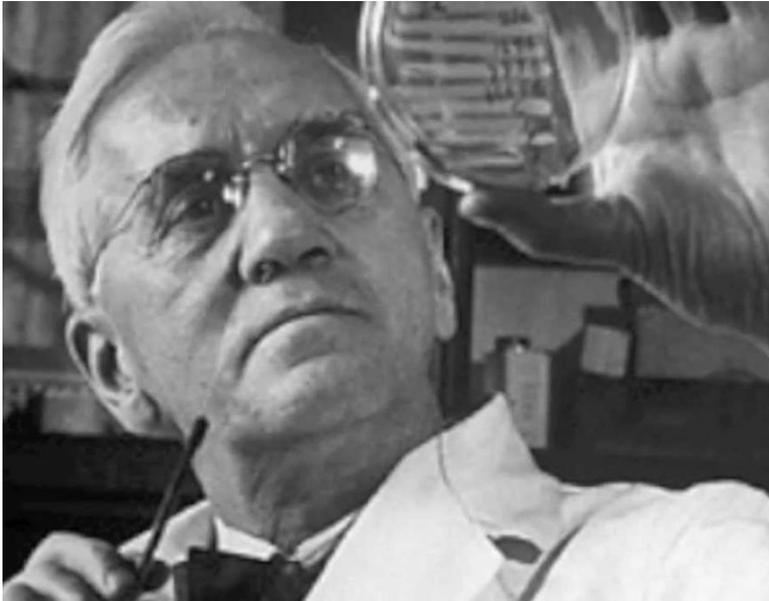
Antibiotikum: „anti bios“ gegen das Leben

Definition:

- Chemische Verbindung / Naturstoff
- **produziert durch einen (Mikro)Organismus**



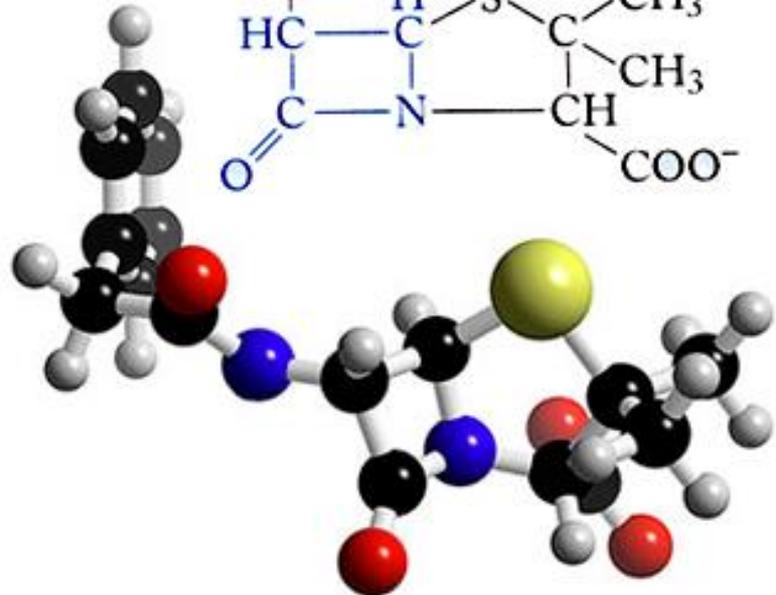
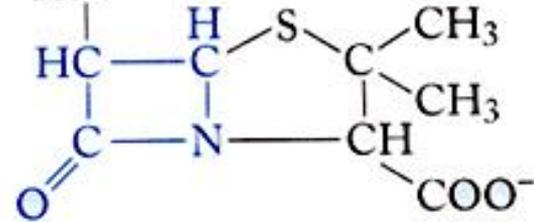
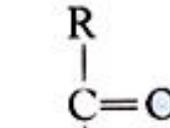
Entdeckung der ersten klinisch eingesetzten Antibiotikums



Sir Alexander Fleming (1881-1955)

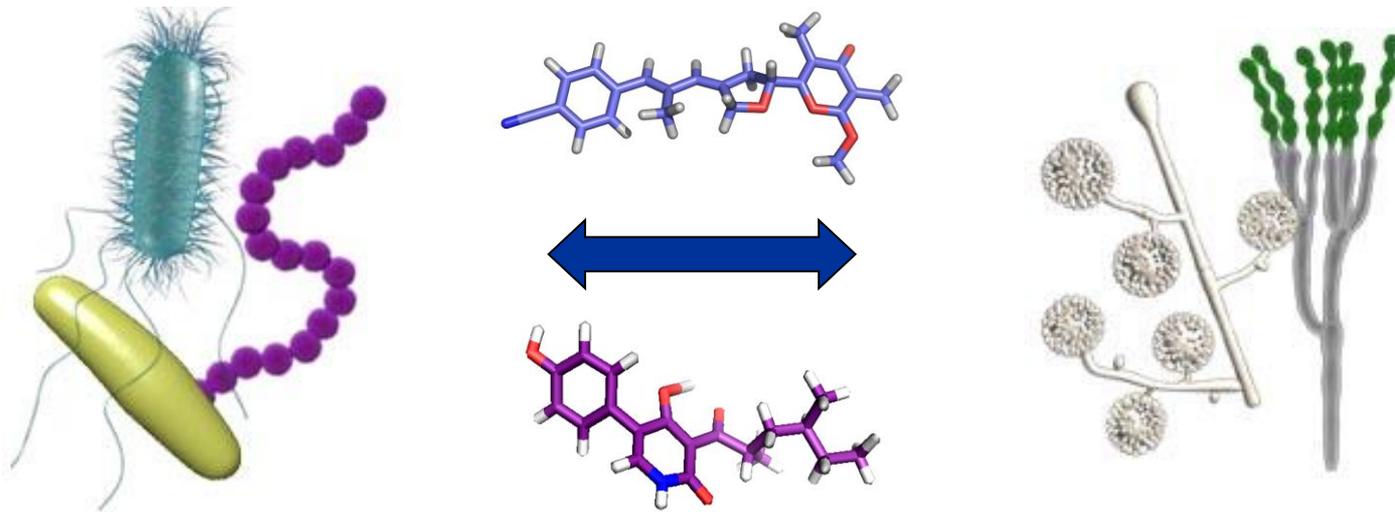
- Bakteriologe
- entdeckte **Penicillin** (1928)
am St. Mary's Hospital Medical School
in Paddington (London)

Penicillin



Mikrobielle Kommunikation: “an emerging field”

Naturstoffe sind Mediatoren der Kommunikation



Schroeckh et al. (2009) *PNAS*



Excellence graduate school + SFB ChemBioSys

Jena School for Microbial Communication



Jena School for Microbial Communication

[Informationen auf Deutsch](#)[Home](#)[Contact](#)[Sitemap](#)[Imprint](#)

Friedrich-Schiller-Universität Jena

[JSMC Event Calendar](#)[The benefits of a PhD at JSMC](#)[Studying in Jena](#)[How to apply for a PhD at JSMC](#)[About JSMC](#)[Network](#)[People](#)[PhD Program](#)[Research](#)

Welcome to the JSMC

The Graduate School "Jena School for Microbial Communication (JSMC)" is funded by the German Excellence Initiative. It conceptionally combines different research areas (microbial communities, interactions with plant, animal and human hosts and environmental interactions) to a comprehensive picture of microbial communication. Sixteen institutes within five faculties of the Friedrich Schiller University Jena, six non-university research institutions as well as twelve industry partners participate in this cutting edge research program.

[>Read more](#)

- [Movies about JSMC](#)
- [Interview with JSMC doctoral researchers \(English/German\)](#)

Upcoming events

November 29, 2011 | Bio-Geo-Colloquium: From Microbe-Mineral Interaction to Metaproteomics

[> Read more](#)

November 29, 2011 | HKI Colloquium: Hypoxia and the Pathogenesis of Invasive Pulmonary Aspergillosis: To Air or Not To Air?

[> Read more](#)

December 01, 2011 | JGA course: Konflikte als Chance

[> Read more](#)[See all Events >](#)

Probleme in der Wirkstoffentwicklung

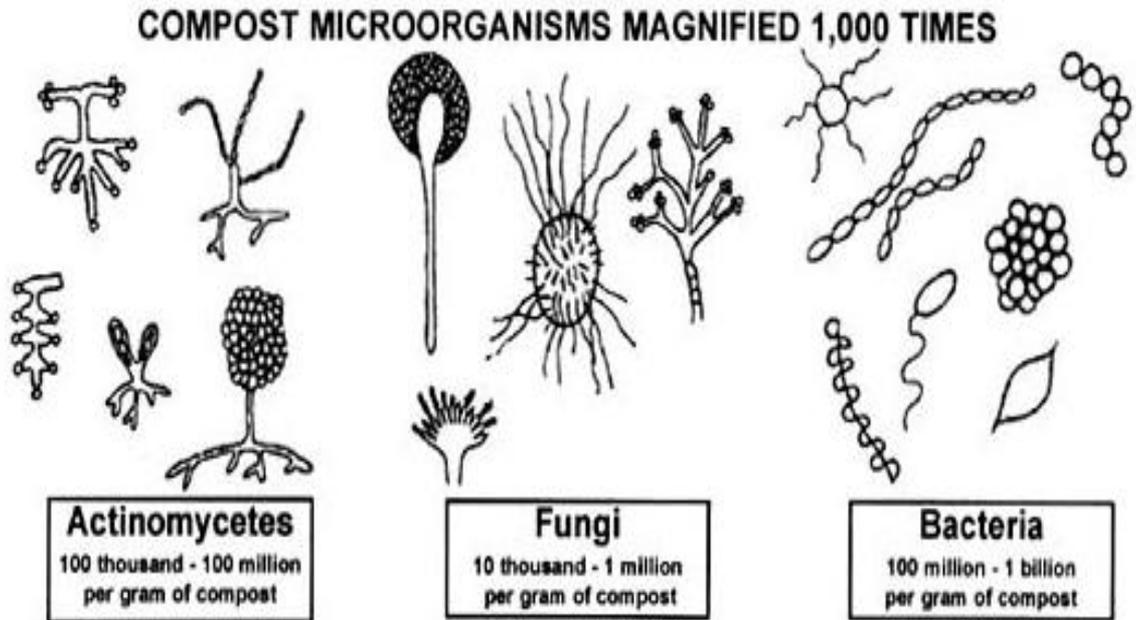
1. Die meisten Mikroorganismen und damit Wirkstoffproduzenten sind unbekannt oder können im Labor nicht kultiviert werden.



Mikroorganismen im Boden



Boden



Mikroorganismen im Kompost

In: R.M. Sterritt. 1988. Microbiology for Environmental and Public Health Engineers. E.&F.N. Spon; New York. p. 200.

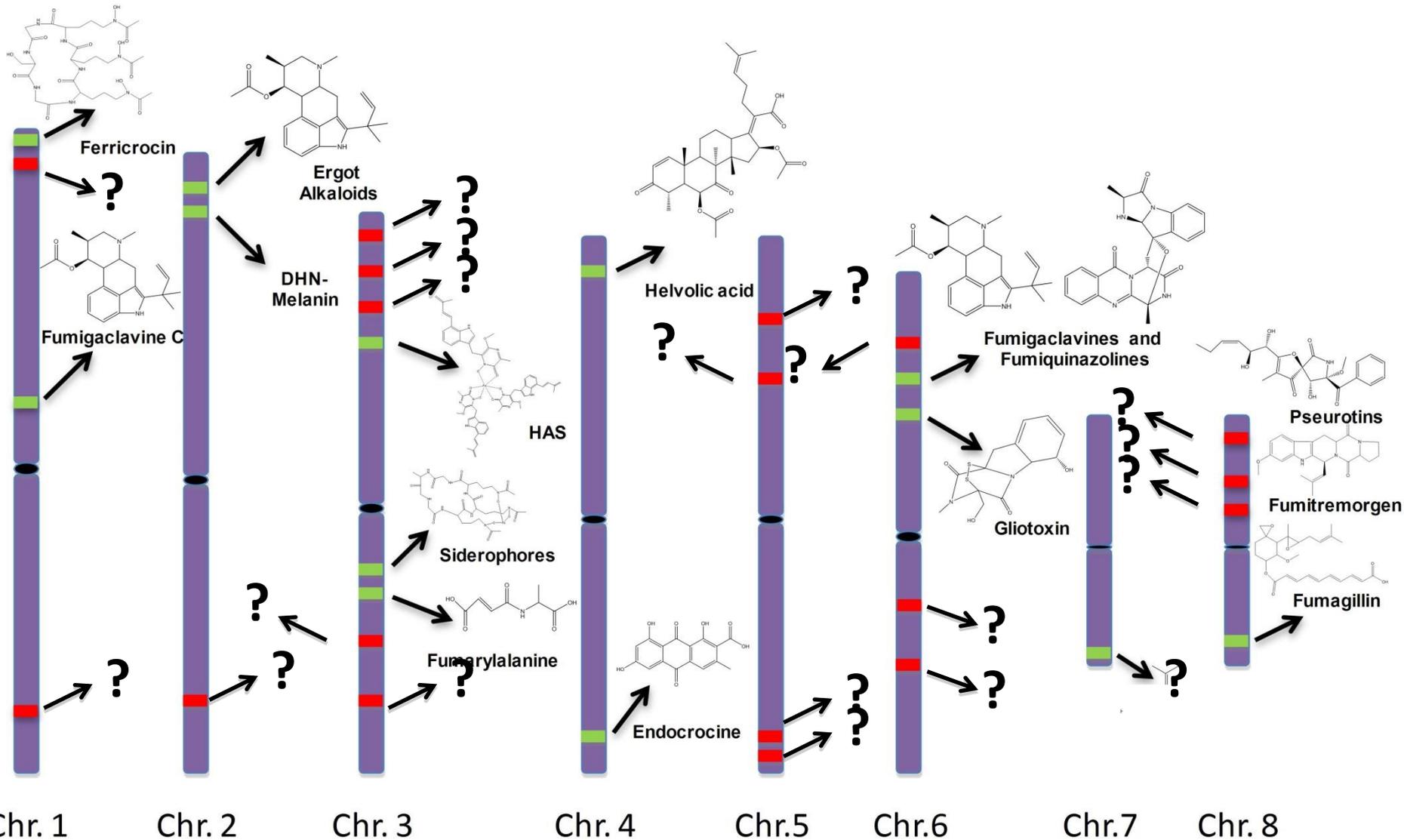


Probleme in der Wirkstoffentwicklung

1. Die meisten Mikroorganismen und damit Wirkstoffproduzenten sind unbekannt oder können im Labor nicht kultiviert werden.
2. Die meisten Mikroorganismen zeigen im Labor nicht ihr wahres Potential (stille Gencluster).

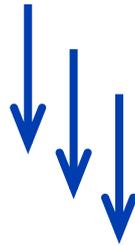
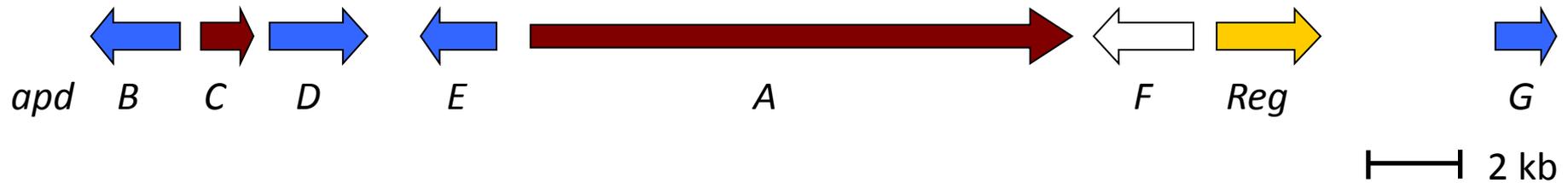


Wirkstoff-Biosynthese Gencluster (40-50) in *A. fumigatus*

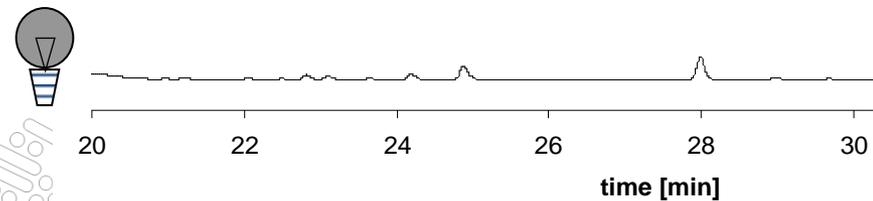
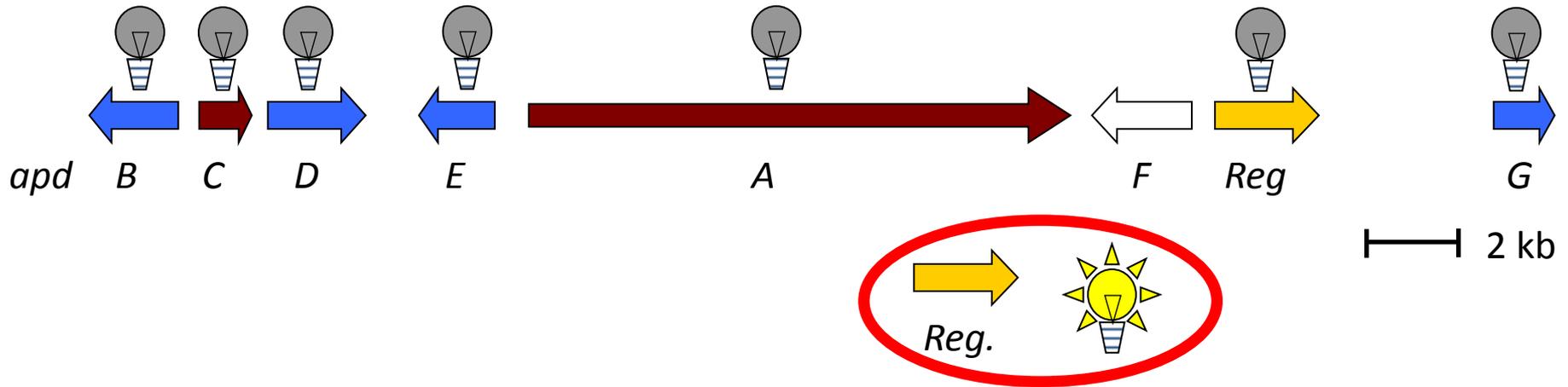


Entdeckung von Genclustern durch „genome mining“

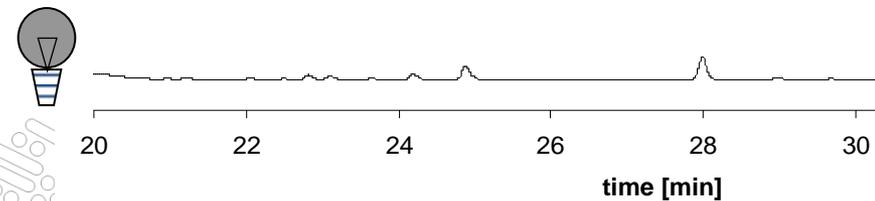
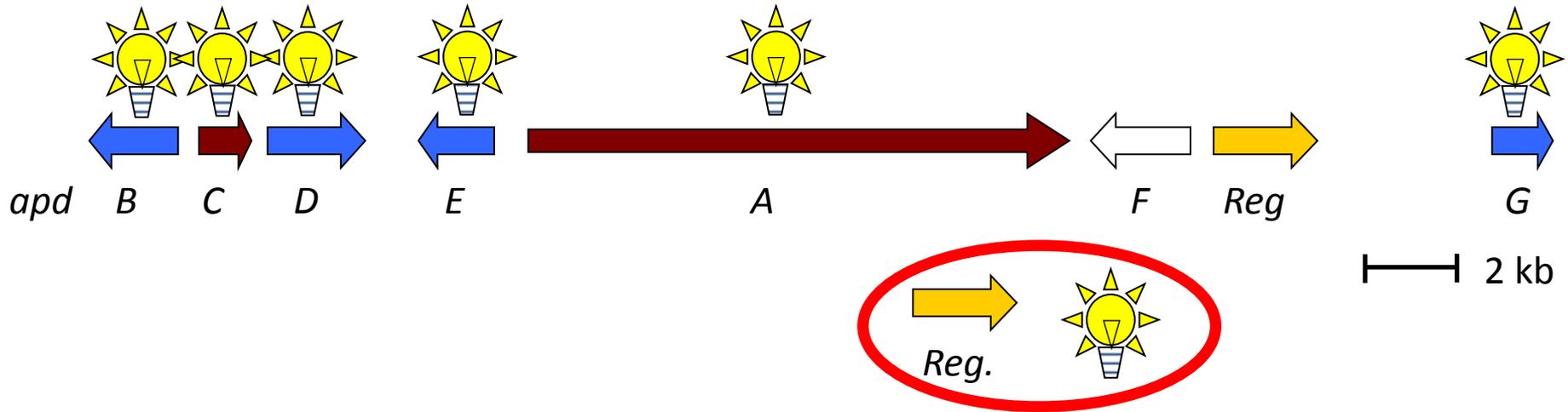
Stille Gencluster im Genom von *Aspergillus nidulans*



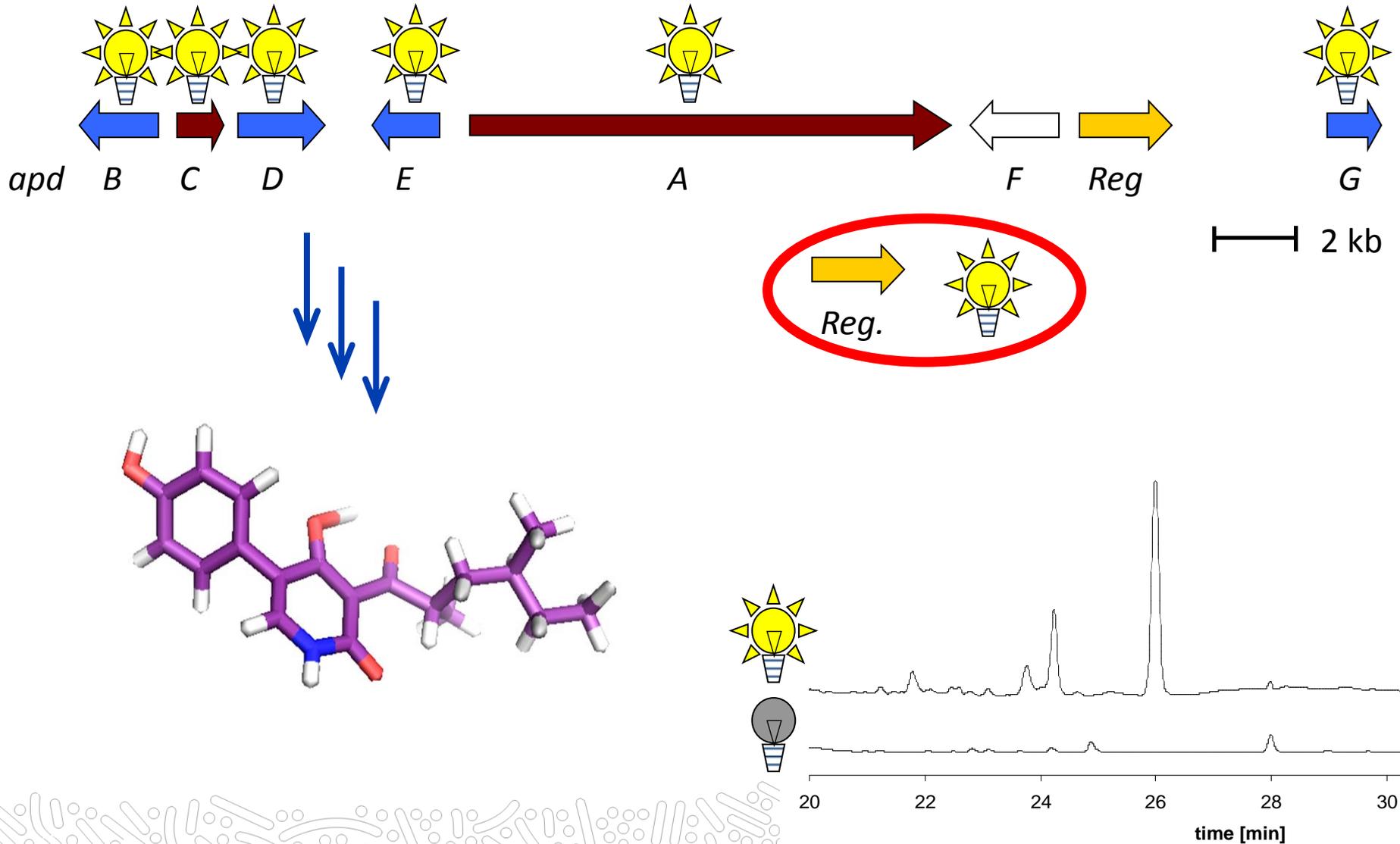
Aufwecken von stillen Genclustern



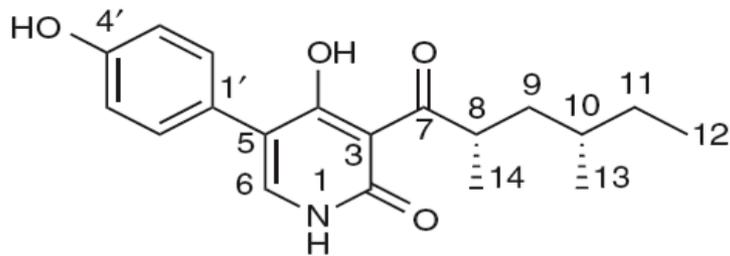
Aufwecken von stillen Genclustern



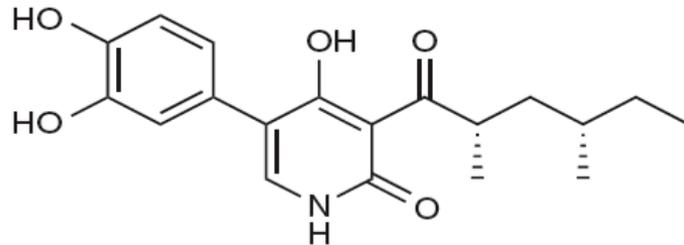
Aufwecken von stillen Genclustern



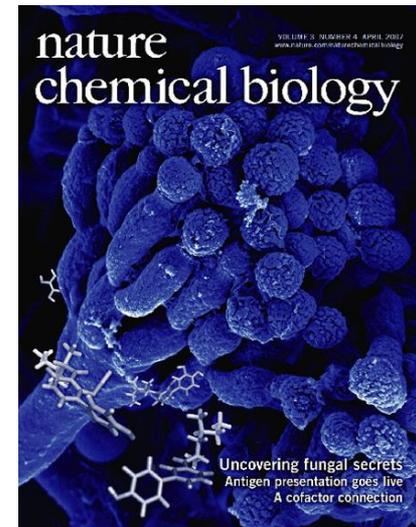
Neue Wirkstoffe durch „genome mining“ und Aktivierung stiller Gencluster mittels „genetic engineering“



Aspyridone A



Aspyridone B



Bergmann et al. 2007

Nature Chem. Biol.



Probleme in der Wirkstoffentwicklung

1. Die meisten Mikroorganismen und damit Wirkstoffproduzenten sind unbekannt oder können im Labor nicht kultiviert werden.
2. Die meisten Mikroorganismen zeigen im Labor nicht ihr wahres Potential (stille Gencluster).

Wir haben neue Technologien entwickelt, mit denen erfolgreich neue potentielle Wirkstoffe entdeckt werden können.

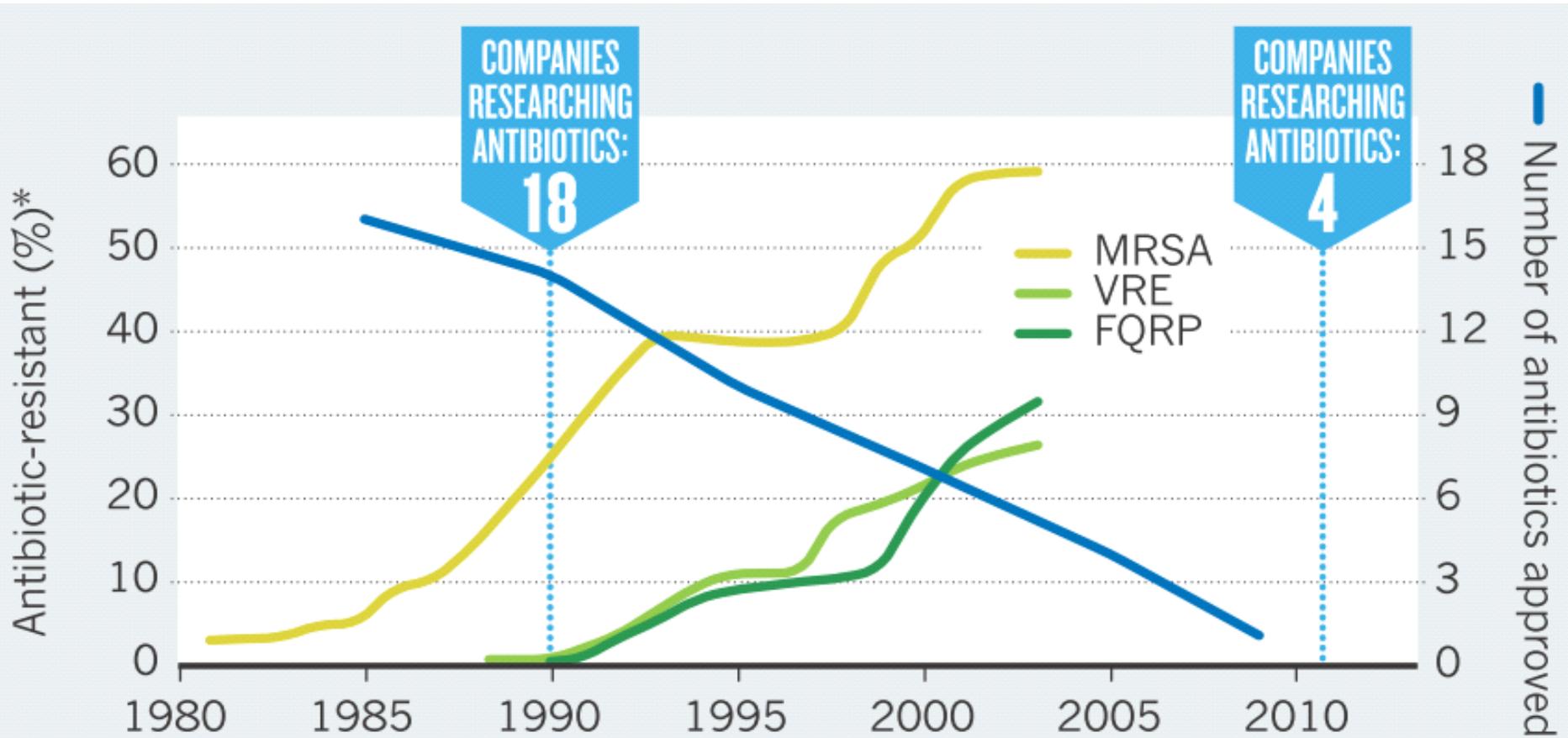


Probleme in der Wirkstoffentwicklung

1. Die meisten Mikroorganismen und damit Wirkstoffproduzenten sind unbekannt oder können im Labor nicht kultiviert werden.
2. Die meisten Mikroorganismen zeigen im Labor nicht ihr wahres Potential (stille Gencluster).
3. Es ist nicht attraktiv, Antibiotika zu entwickeln.
 - Nur 4 neue Klassen von Antibiotika wurden in den Markt in den letzten 40 Jahren eingeführt.
 - Die WHO befürchtet eine Katastrophe auf Grund der rapide zunehmenden Resistenzen.



„Bad bugs, no drugs”



*Proportion of clinical isolates that are resistant to antibiotic. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*. FQRP, fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Probleme

Seit 2006 verlangt die FDA noch umfangreichere klinische Studien, um die Unbedenklichkeit und die Wirkung eines Medikaments gegenüber einem anderen Medikament zu belegen.

➔ **GAIN Act: Antibiotika müssen nur anders, nicht unbedingt besser wirken!**



Lösungsvorschlag: ‘Push – Pull’-Strategie

‘Push’:

London School of Economics 2009

- **Öffentliche Geldgeber beteiligen sich an der Finanzierung der teuren Klinischen Phase III.**
- reduziert die Kosten bis zur Markteinführung.

‘Pull’:

- **soll größere Firmen attrahieren, die die Expertise für Phase III-Studien und das Marketing besitzen.**
- Laufzeit-Verlängerung der Patente auf Antibiotika um 5 Jahre.
- die Regierung garantiert die Abnahme einer bestimmten Menge von Antibiotika; vgl. Antibiotika gegen Anthrax oder Medikamente gegen Influenza.



Vorteil für die Gesellschaft

signifikanter Rückfluss der Investitionen:

- durch Reduktion von ca. 2 Millionen Patienten jährlich in der EU, die “*Hospital-acquired*“-Infektionen (nosokomiale Infektionen) erleiden, von denen etwa 175.000 versterben.
- die Kosten von Resistenzen gegen Antibiotika für Krankenhäuser in den USA werden auf 20 Milliarden US\$ jährlich geschätzt.

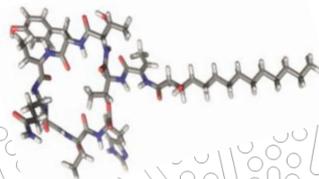
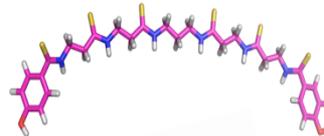
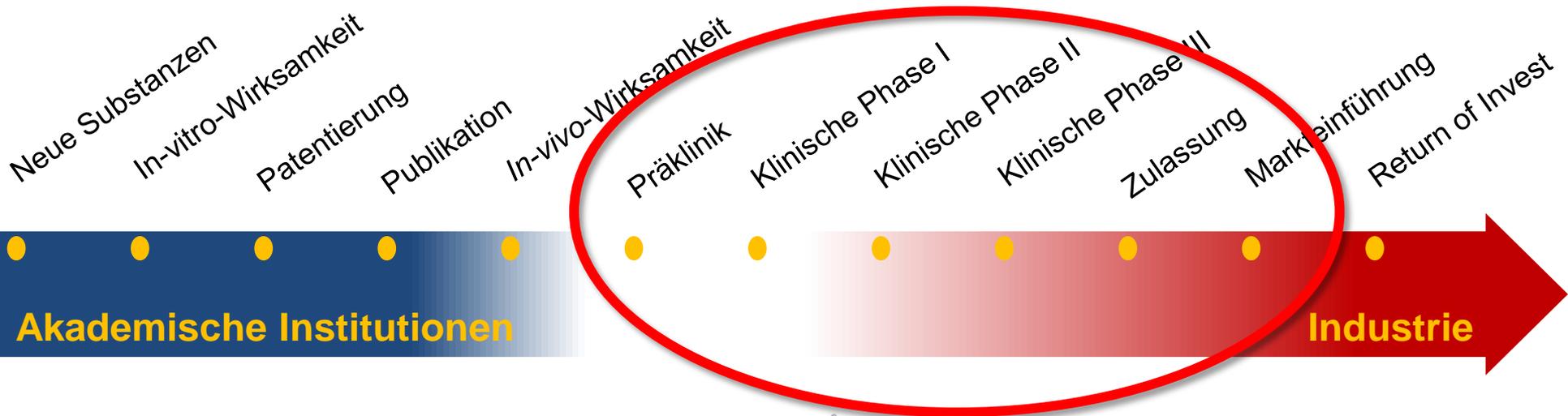
Public-Private-Partnership mit Pharmafirmen

- vielleicht die einzige Chance, die Lücke zwischen dem großen Wert „neue Antibiotika für die Gesellschaft“ und deren geringer Attraktivität für die Pharmafirmen zu überbrücken.



Herausforderung: Schließung der Entwicklungslücke

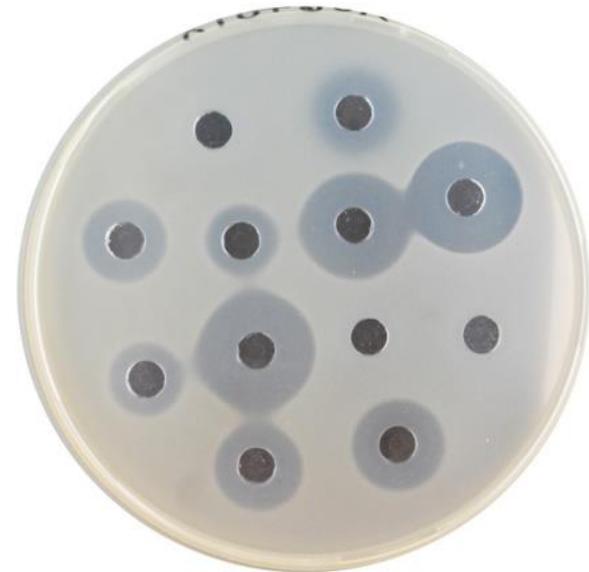
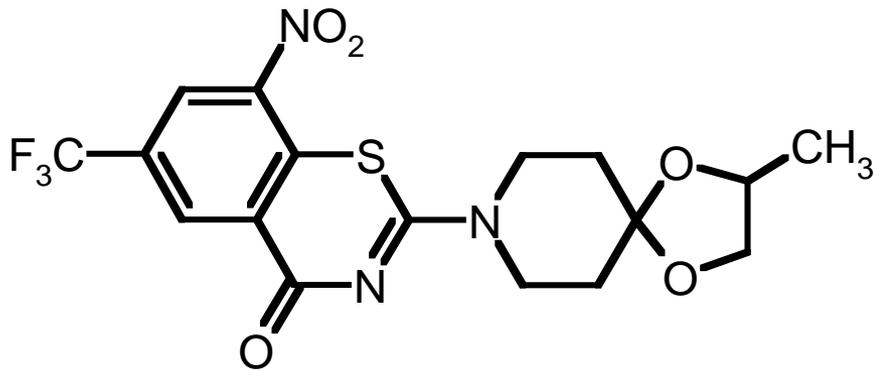
Antibiotika sind System-relevant!



BTZ043 – ein neuer Wirkstoff gegen Tuberkulose

BTZ043 (Benzothiazinon)

Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis*



BTZ043 – ein neuer Wirkstoff gegen Tuberkulose

Patente

(19)  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

(11)  **EP 2 181 998 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication: **05.05.2010 Bulletin 2010/18**

(51) Int Cl.: **C07D 491/113 (2006.01) A61K 31/5415 (2006.01)**
A61P 31/04 (2006.01)

(21) Application number: **10153291.9**

(22) Date of filing: **24.05.2006**

(54) **New benzothiazinone derivative and its use as antibacterial agent**

(57) This invention relates to the compound 2-(2-methyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-8-nitro-6-(trifluoromethyl)-1,3-benzothiazin-4-one, salts thereof, pharmaceutical compositions containing the same and its use in a method for therapeutic treatment of tuberculosis or leprosy.

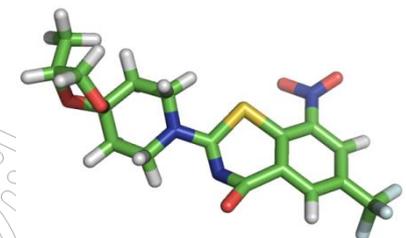
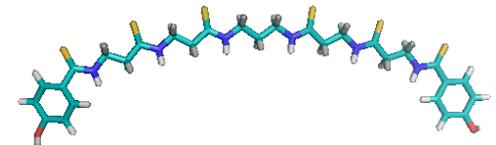
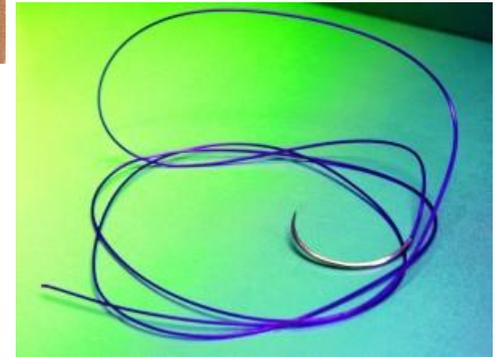
Science 324 (2009) 801

Benzothiazinones Kill *Mycobacterium tuberculosis* by Blocking Arabinan Synthesis

Vadim Makarov,^{1,2*} Giulia Manina,^{1,3*} Katarina Mikusova,^{1,4*} Ute Möllmann,^{1,5*} Olga Ryabova,^{1,2} Brigitte Saint-Joanis,^{1,6} Neeraj Dhar,⁷ Maria Rosalia Pasca,^{1,3} Silvia Buroni,^{1,3} Anna Paola Lucarelli,^{1,3} Anna Milano,^{1,3} Edda De Rossi,^{1,3} Martina Belanova,^{1,4} Adela Bobovska,^{1,4} Petronela Dianiskova,^{1,4} Jana Kordulakova,^{1,4} Claudia Sala,^{1,7} Elizabeth Fullam,^{1,7} Patricia Schneider,^{1,7} John D. McKinney,⁷ Priscille Brodin,⁸ Thierry Christophe,⁸ Simon Waddell,^{1,9} Philip Butcher,^{1,9} Jakob Albrethsen,^{1,10} Ida Rosenkrands,^{1,10} Roland Brosch,^{1,6} Vrinda Nandi,^{1,11} Sowmya Bharath,^{1,11} Sheshagiri Gaonkar,^{1,11} Radha K. Shandil,^{1,11} Venkataraman Balasubramanian,^{1,11} Tanjore Balganesht,^{1,11} Sandeep Tyagi,¹² Jacques Grosset,¹² Giovanna Riccardi,^{1,3} Stewart T. Cole^{1,7†}

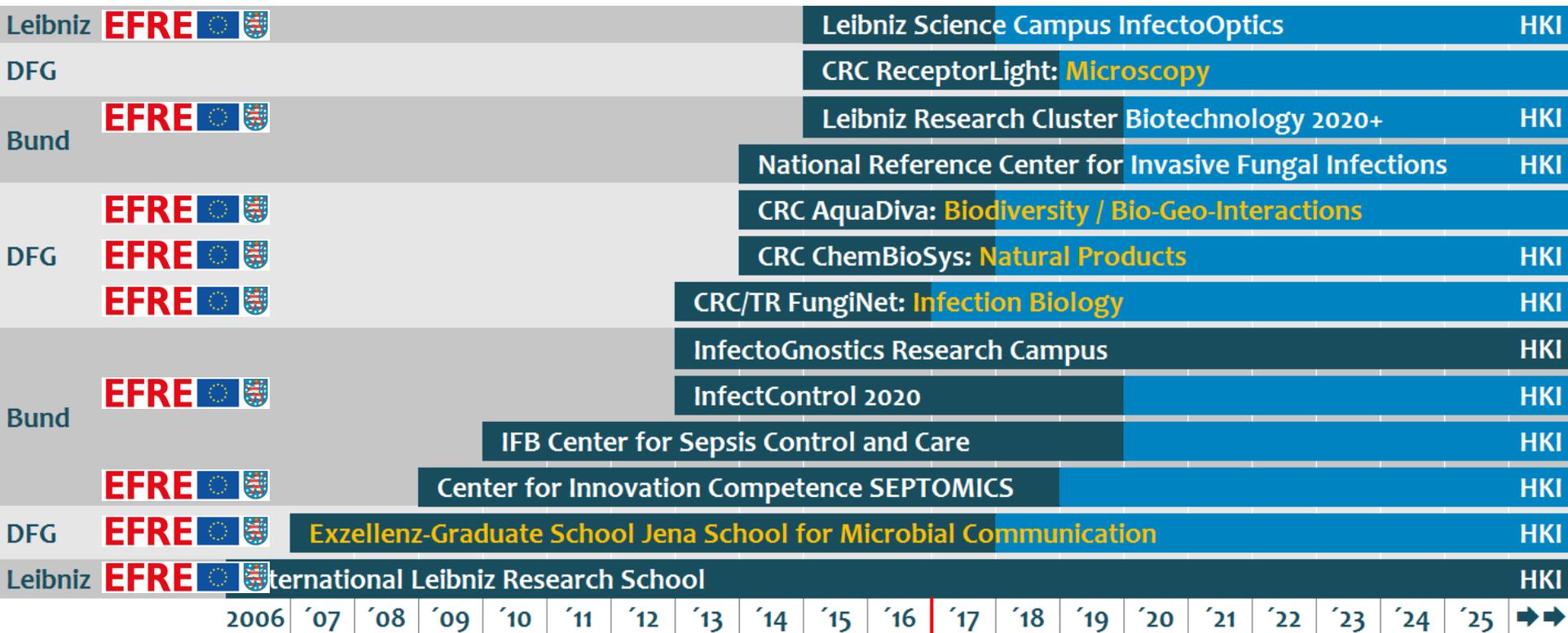
Erfolge in der biomedizinischen Forschung auf dem Beutenberg

- Penicillin
- BCG-Impfstoff
- Bendamustin = Cytostasan (**Blockbuster!**)
- Interferone
- Nourseothricin = clonNAT
- PHB-Biopolymere
- Neue Wirkstoffe: Rhizoxin, Chartreusine, Bixiamycine, Closthioamid, Clostrubin, Jagaricin
- BTZ043



Jena: Infektions- und Wirkstoff-Forschung im Verbund

Unterstützt durch EFRE- und Landesförderung



> 180 Mio Fördermittel-Gesamtvolumen



EFRE-Förderung am HKI

Fermentation



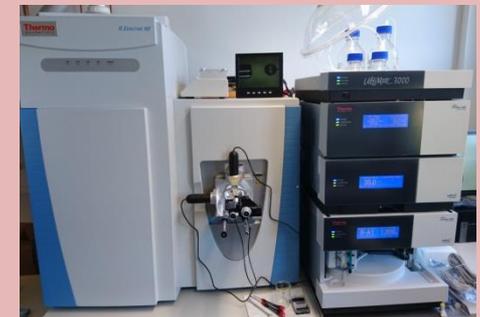
Mikrofluidik



Sicherheit



Analytik





GEFÖRDERT VOM

