

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH
WE WROCŁAWIU
STUDIUM KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

NOWE KIERUNKI
ROZWOJU ANTYBIOTYKOTERAPII

dr n. farm. Iwona Gubała

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Małgorzata Rakowska

1. WSTĘP

Rozwój nowych mechanizmów oporności oraz stosunkowo szybkie przekazywanie genów oporności pomiędzy mikroorganizmami jest przyczyną pojawiania się w ostatnich latach dużej liczby szczepów bakteryjnych niewrażliwych na wiele leków stosowanych w terapii. Problem antybiotykooporności zyskał wymiar globalny i jest uznawany wg WHO za jedno z dziesięciu największych zagrożeń dla zdrowia i życia ludzi na całym świecie [1]. Jest on przyczyną ciężkich zakażeń oraz powikłań zdrowotnych, które korelują z długością pobytu pacjentów w oddziałach szpitalnych oraz zwiększoną śmiertelnością [2]. Szacuje się, że niepowadzenia w leczeniu zakażeń wywołanych przez patogeny wielolekooporne są przyczyną nawet 700 tys. zgonów na świecie, a do roku 2050 liczba ta może wzrosnąć nawet do 10 milionów rocznie [3].

W 2017 roku WHO opublikowała raport, zawierający listę patogenów, dla których poszukiwanie nowych skutecznych leków jest priorytetowe, ze względu na coraz powszechniejsze zjawisko wielolekooporności, a tym samym ograniczoną pulę antybiotyków możliwych do wykorzystania w leczeniu wywoływanych przez nie infekcji [4]. Za najpilniejsze uznano poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych skutecznych wobec opornych na karbapenemy pałeczek Gram-ujemnych (*Acinetobacter baumannii* - CRAB, *Pseudomonas aeruginosa* – CRPA, szczepy *Enterobacterales* - CRE) oraz opornych na cefalosporyny III generacji szczepów *Enterobacterales* i prątków kwasoopornych. Wysoki priorytet przypisano również poszukiwaniu leków aktywnych, m.in. wobec ziarenkowców Gram-dodatnich (szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę - MRSA) i wankomycynę (VRSA) oraz *Enterococcus faecium* opornych na wankomycynę (VRE) [3].

Rozwiązaniem tego problemu mogłoby być opracowanie innowacyjnych leków przeciwbakteryjnych, różniących się od stosowanych obecnie budową chemiczną i mechanizmem działania.

2. MECHANIZMY DZIAŁANIA ANTYBIOTYKÓW

Mechanizmy działania znanych obecnie antybiotyków polegają na ingerencji w funkcję struktur komórkowych bakterii lub modyfikację procesów metabolicznych (Ryc.1). Do podstawowych mechanizmów działania leków przeciwbakteryjnych zaliczamy:

- zakłócanie syntezy ściany komórkowej bakterii (beta-laktamy, glikopeptydy, pochodne kwasu fosfonowego),
- upośledzenie przepuszczalności błony komórkowej bakterii (polimyksyny i lipopeptydy),
- zaburzenie syntezy kwasów nukleinowych (chinolony, ansamycyna),
- zakłócanie syntezy białek bakteryjnych (makrolidy, ketolidy, aminoglikozydy, glicylcykliny, oksazolidynony) [5].

Antybiotyki beta-laktamowe i glikopeptydy blokują białka odpowiedzialne za polimeryzację łańcuchów cukrowych i tworzenie peptydowych połączeń między sąsiednimi łańcuchami mureiny podczas syntezy bakteryjnej ściany komórkowej [6,7].

Pochodne kwasu fosfonowego (fosfomycyna) hamują początkowy etap syntezy bakteryjnej ściany komórkowej poprzez zablokowanie tworzenie kluczowego prekursora peptydoglikanu [8].

Polimyksyny oddziałują elektrostatycznie z cząsteczkami lipopolisacharydu oraz fosfolipidami w błonie zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych. Hydrofobowe łańcuchy tłuszczowe polimyksyn wnikają w błonę zewnętrzną, powodując jej strukturalną i funkcjonalną dezorganizację. W rezultacie dochodzi do utraty integralności błony cytoplazmatycznej, zaburzenia równowagi osmotycznej i śmierci komórki bakteryjnej [9].

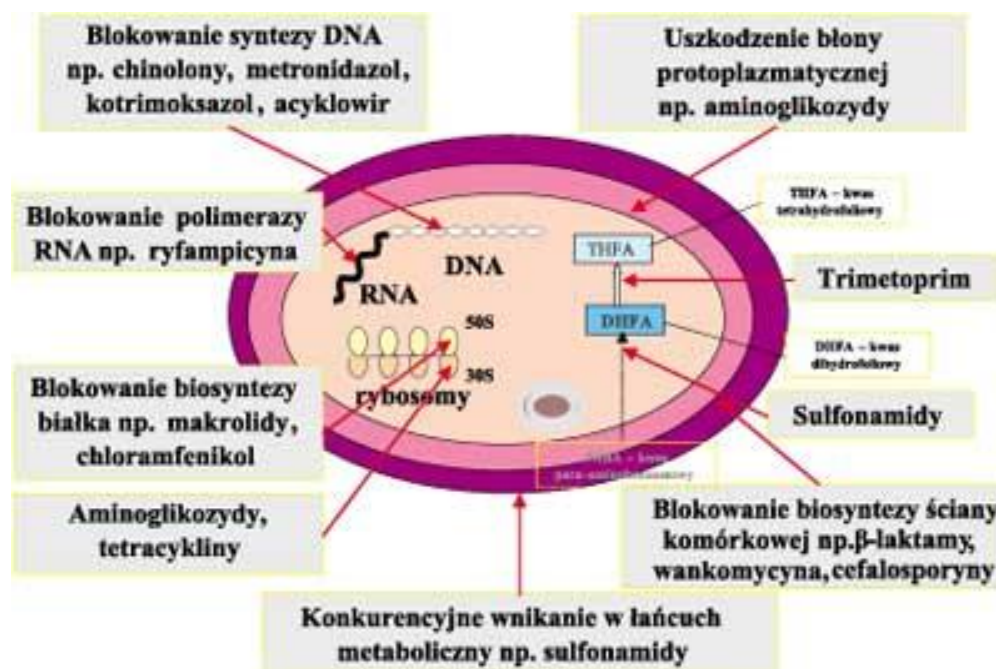
Antybiotyki lipopeptydowe, których przedstawicielem jest daptomycyna oddziałują na błonę komórkową w złożonym mechanizmie zależnym od jonów wapnia. W rezultacie dochodzi do: zmiany zawartości lipidów błonowych, zaburzenia syntezy składników ściany komórkowej, zatrzymania syntezy kwasów nukleinowych, białek i ostatecznie do śmierci komórki [10, 11].

Bakteryjne DNA oraz RNA stanowią cel działania chinolonów i ansamycyn. Chinolony wpływają na syntezę i zmiany struktury bakteryjnego DNA poprzez działanie na enzymy uczestniczące m.in. w procesie replikacji DNA, tj. gyrazę oraz topoizomerazę IV. [12, 13]. Gyraza jest preferowanym miejscem działania chinolonów u bakterii Gram-ujemnych, natomiast topoizomeraza IV u Gram-dodatnich [13].

Ansamycyny (rifampicyna) stanowią grupę substancji przeciwbakteryjnych hamujących transkrypcję RNA. Rifampicyna blokuje podjednostkę β polimerazy RNA, w następstwie czego nie dochodzi do transkrypcji genów niezbędnych do funkcjonowania komórki [14].

Makrolidy oraz wywodzące się od nich ketolidy np. telitromycyna reagują z podjednostką 50S rybosomów bakteryjnych, przez co dochodzi do zahamowania elongacji łańcucha peptydowego w wyniku przedwczesnej dysocjacji krótkich peptydylo-tRNA z rybosomu po inicjacji translacji [15, 16]. Antybiotyki wymienionych klas mogą także zmieniać allosterycznie właściwości centrum katalitycznego rybosomu prowadząc do zatrzymania translacji, bądź powodować zmianę ramki odczytu, czego skutkiem jest nieprawidłowa synteza białek [15].

Glicylcykliny, a także aminoglikozydy wiążą się z podjednostką 30S rybosomu hamując syntezę białka poprzez blokowanie wiązania aminoacylo-tRNA, zahamowanie translokacji tRNA i zaburzenia rozpoznawania kodonów [17, 18]. Bakteriobójcze działanie aminoglikozydów w odróżnieniu od pozostałych substancji przeciwbakteryjnych hamujących syntezę białek, wynika z indukcji wytwarzania nieprawidłowych białek błonowych prowadzącej do upośledzenia transportu transbłonowego [19].



Ryc. 1. Mechanizmy działania antybiotyków na komórkę bakteryjną (wg Plusa T. :Zakażenia układu oddechowego – klinika a bakteriologia. Nowa medycyna 2009 (2):109-112)

3. NOWE GRUPY SUBSTANCJI O DZIAŁANIU PRZECIWBAKTERYJNYM

Najbardziej dynamiczny rozwój antybiotykoterapii przypadł na lata 1940-1962, kiedy wprowadzono na rynek co najmniej 15 nowych grup antybiotyków i chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych [20]. W latach 80-tych XX wieku do leczenia włączono złożone preparaty beta-laktamów z inhibitorami beta-laktamaz, cefalosporyny III i IV generacji, a także karbapenemy i fluorochinolony. Potem nastąpiła wieloletnia przerwa, po której dopiero po roku 2000 zarejestrowano trzy nowe klasy antybiotyków: oksazolidynony, lipopeptydy i pleuromutyliny oraz kilkanaście nowych związków przeciwbakteryjnych wywodzących się z dotychczas znanych grup terapeutycznych [21,22,23].

Oksazolidynony to grupa wielofunkcyjnych organicznych związków chemicznych zawierających szkielet 1,3-oksazolidyn-2-onu. W 2000 roku na rynek farmaceutyczny został wprowadzony pierwszy lek tej grupy - linezolid, drugim był tedyzolid wprowadzony w roku 2014 [24]. Oksazolidynony hamują wczesne etapy syntezy białka w komórce bakteryjnej. Badania nad mechanizmem działania oksazolidynonów wykazały, że wiążą się one z regionem domeny V 23S rRNA podjednostki 50S rybosomu powodując destabilizację w obrębie miejsca P, do którego przyłącza się formylometionino-tRNA [25].

Linezolid jest skuteczny wobec istotnych z klinicznego punktu widzenia patogenów Gram-dodatnich, takich jak: MRSA, MR-CNS, VISA, PRP, VRE, szczepów *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacterioides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium nucleatum* [26]. Ponadto linezolid jest aktywny wobec paciorkowców opornych na ceftrakson, erytromycynę, klindamycynę i tetracyklinę [27].

Lipopeptydy to grupa leków o działaniu bakteriobójczym skutecznych wobec Gram-dodatnich ziarenkowców. Pierwszym przedstawicielem tej grupy, zarejestrowanym do stosowania w leczeniu zakażeń u człowieka, jest daptomycyna – naturalnie występujący antybiotyk wytwarzany przez glebowe szczepy saprofityczne *Streptomyces roseosporus*. Mechanizm działania daptomycyny opiera się na zaburzeniu transportu przez błonę komórkową bakterii. Proces ten powoduje jej szybką depolaryzację i w efekcie wypływ jonów potasu i apoptozę komórki [28, 29]. Daptomycyna stosowana jest w terapii powikłanych zakażeń skóry i tkanek miękkich wywołanych przez: *S. aureus* włącznie z MRSA, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *E. faecalis* wrażliwe na wankomycynę. W 2006 r. FDA rozszerzyła wskazania do stosowania daptomycyny o prawostronne zapalenie wsierdzia oraz bakteriemię wywołane przez MSSA i MRSA [30].

Pleuromutuliny były pierwotnie stosowane w weterynarii. Pierwszym przedstawicielem tej grupy w terapii u ludzi jest retapamulina dopuszczona do obrotu w 2007 r. w postaci maści stosowanej w zakażeniach miejsca operowanego oraz w leczeniu liszajca u dorosłych i dzieci powyżej 9 miesiąca życia [23, 30]. W roku 2019 do lecznictwa wprowadzono drugi związek z grupy pleuromutulin – lefamulina, która jest wskazana w leczeniu pozaszpitalnego, bakteryjnego zapalenia płuc u osób dorosłych. Lek jest skuteczny w przypadku zakażenia wywołanego przez drobnoustroje, takie jak: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (izolaty wrażliwe na metycylinę), *Haemophilus influenzae* czy *Legionella pneumophila*. *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa* wykazują naturalną oporność na lefamulinę. Lefamulina jest antybiotykiem, który hamuje syntezę białek bakteryjnych poprzez działanie na miejsce A i P centrum peptydylotransferazowego w cząsteczce rRNA, powoduje to niewłaściwe pozycjonowanie się tRNA. Dzięki specyficznemu mechanizmowi działania lefamulina różni się od antybiotyków starszej generacji i ma szansę pozostać aktywna wobec szczepów opornych na antybiotyki z grup np. β -laktamów, makrolidów, chinolonów czy tetracyklin [31].

4. NOWE SUBSTANCJE O DZIAŁANIU PRZECIWBAKTERYJNYM POCHODZĄCE ZE ZNANYCH GRUP ANTYBIOTYKÓW

W ostatnim dwudziestoleciu do lecznictwa na świecie wprowadzono kilkanaście nowych związków chemicznych wykazujących aktywność przeciwdrobnoustrojową wywodzących się ze „starych” klas antybiotyków.

Tabela 1 przedstawia ich charakterystykę uwzględniającą przynależność do grupy terapeutycznej, rok wprowadzenia do lecznictwa, terytorium obowiązywania decyzji rejestracyjnej, spektrum działania oraz zakres wskazań [30, 32, 33, 34, 35].

Chinolony				
Nazwa substancji	Obszar rejestracji	Rok wprowadzenia do lecznictwa	Spektrum działania	Zakres wskazań
Balofloksacyna	Korea	2001 r.	Bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie włącznie z MRSA i <i>S. pneumoniae</i>	Zakażenia układu moczowego i narządów miednicy
Pazufloksacyna	Japonia	2002 r.	Bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, beztenowce, <i>Legionella Sp.</i>	Zakażenia dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, jamy brzusznej, narządów rodnych, wtórne zakażenia po urazach, oparzeniach i operacjach
Gemifloksacyna	USA	2003 r.	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>H. Parainfluenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Zaostrzenie przewlekłego bakteryjnego zapalenia oskrzeli
Tosufloksacyna	Japonia	2006 r.	Bakterie Gram-dodatnie: pneumokoki, <i>Streptococcus pyogenes</i> , Enterokoki i bakterie <i>Staphylococcus</i>	Zapalenia powiek, gruczołu łzowego, spojówek i rogówki
Sytafloksacyna	Japonia	2008 r.	Gronkowce odporne na metycylinę, <i>S. pneumoniae</i> , Paciorkowce o obniżonej wrażliwości na chinolony, Enterokoki	Zakażenia dróg oddechowych, dróg moczowych, bakteryjne infekcje ginekologiczne, otolaryngologiczne i stomatologiczne
Antofloksacyna	Chiny	2009 r.	Gronkowce odporne na chinolony i metycylinę	Zakażenia skóry, dróg oddechowych i dróg moczowych

Bezyfloksacyna	USA	2009 r.	Maczugowce z grupy <i>Corynebacterium S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella lacunata</i>	Zapalenie spojówek
Garenoksacyna	Japonia	2007 r.	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Ch. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Zapalenie krtani, gardła, migdałków, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, wtórne zakażenie dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego i zatok
Delafloksacyna	USA Europa	2017 r. 2019 r.	Bakterie Gram-dodatnie (<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus faecalis</i>) oraz Gram-ujemne (<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>).	Ostre bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich
Karbapenemy				
Biapenem	Japonia	2002 r.	<i>S. pneumoniae</i> , beztlenowce Gram-dodatnie (<i>Peptostreptococcus spp.</i> i <i>Clostridium spp.</i>) Gram-ujemne (<i>Bacterioides spp.</i> i <i>Prevotella spp.</i>)	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej u dorosłych, zakażenia dolnych dróg oddechowych i powikłane zakażenia dróg moczowych

Ertapenem	USA Europa	2001 r. 2002 r.	Bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, tlenowe i beztlenowe. Oporny na działanie większości β -laktamaz, włącznie z ESBL i AmpC.	Powikłane zakażenia: jamy brzusznej, skóry, tkanek miękkich, dróg moczowych, pozaszpitalne zapalenia płuc, ostre zakażenia w obrębie miednicy, w profilaktyce zakażeń miejsca operowanego po zabiegach chirurgicznych w obrębie okrężnicy lub odbytnicy (USA) oraz ostre zakażenia ginekologiczne (Europa)
Doripenem	Japonia USA Europa	2005 r. 2007 r. 2008 r.	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Bacteroides caccae</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>P. micros</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>A. baumannii</i>	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, dróg moczowych włącznie z odmiedniczkowym zapaleniem nerek
Tebipenem piwoksylu	Japonia	2009 r.	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Citrobacterfreundii</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp.</i> z wyłączeniem <i>P. aeruginosa</i> .	Zapalenia płuc, ucha środkowego i zatok u dzieci
Cefalosporyny				
Ceftarolina	USA Europa	2010 r. 2012 r.	<i>S. aureus (MRSA)</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> ,	Ostre zakażenia skóry i tkanek miękkich

Cefiderokol	USA Europa	2019 r. 2020 r.	Bakterie Gram-ujemne (<i>Achromobacter spp.</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella spp.</i> <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , , <i>Serratia spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Szpitalne bakteryjne zapalenia płuc i respiratorowe bakteryjne zapalenie płuc wywołane przez wrażliwe bakterie Gram-ujemne
Ketolidy				
Telitromycyna	Europa USA	2001 r. 2004 r.	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Ch. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Pozaszpitalne zapalenie płuc, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli ostre zapalenie zatok wywołane przez bakterie odporne na działanie β -laktamów lub makrolidów, zapalenie migdałków i gardła u dzieci od 12 roku życia
Makrolidy				
Fidaksomycyna	USA, Europa	2011 r.	<i>Clostridium difficile</i>	Biegunki o etiologii <i>C. difficile</i> u chorych powyżej 18 roku życia.
Tetracykliny III generacji				
Tygecyklina	USA Europa	2005 r. 2006 r.	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides spp.</i>	Powikłane zakażenia: jamy brzusznej, skóry i tkanek miękkich, wyłączając zakażenia stopy cukrzycowej

Erawacyklina	USA, Europa	2018 r.	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Viridans Streptococcus spp.</i>	Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne
Lipoglikopeptydy				
Telawancyna	USA Europa	2009 r. 2011	<i>S. aureus</i> (w tym szczepy odporne na metycylinę)	Szpitalne zapaleniem płuc, respiratorowe bakteryjne zapalenie płuc powodowanym przez szczepy MRSA
Nitroimidazole				
Pretomanid	USA Europa	2019 r. 2020 r.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Wielolekooporna gruźlica płuc wywoływana przez prątek gruźlicy w połączeniu z bedakiliną i linezolidem

Tab.1 Nowe substancje przeciwbakteryjne wywodzące się ze znanych grup antybiotyków wprowadzone do lecznictwa w ostatnim 20-leciu [30, 32, 33, 34, 35]

Poza nowymi substancjami przeciwbakteryjnymi w ostatnim czasie wprowadzono do lecznictwa leki złożone, takie jak: Zavicefta, Vaborem i Recarbrio.

Zavicefta jest połączeniem ceftazydymu (cefalosporyny III generacji) z nowym inhibitorem beta-laktamazy – awibaktamem. Zakres działania przeciwbakteryjnego ceftazydymu obejmuje głównie tlenowe bakterie Gram-ujemne. Zawarty w preparacie awibaktam hamuje aktywność wielu beta-laktamaz, wytwarzanych przez odporne na ceftazydym szczepy bakteryjne. Preparat można stosować u dorosłych i dzieci powyżej 3. miesiąca życia w leczeniu: powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej, powikłanych zakażeń układu moczowego, w tym odmiedniczkowego zapalenie nerek, szpitalnego zapalenia płuc, w tym respiratorowego zapalenia płuc oraz zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne w przypadku ograniczonych opcji terapeutycznych [31].

Vaborem zawiera antybiotyk karbapenemowy - meropenem oraz waborbaktam, który jest inhibitorem serynowych beta-laktamaz klasy A i C, w tym karbapenemazy *Klebsiella pneumoniae*. Zakres jego stosowania obejmuje: powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej i układu moczowego, szpitalne i respiratorowe zapalenie płuc, leczenie zakażeń wywołanych tlenowymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi u dorosłych pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia [31].

Recarbrio to złożony preparat zawierający antybiotyk – imipenem i dwa inhibitory: cylastatynę i relebaktam.

Cylastatyna jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy I, enzymu nerkowego metabolizującego imipenem, natomiast relebaktam to nie beta-laktamowy inhibitor beta-laktamaz klasy A i C. Spektrum zastosowania Recarbrio jest szerokie i obejmuje: szpitalne zapalenie płuc, w tym związane z wentylacją mechaniczną, bakterię, leczenie zakażeń wywołane przez bakterie: tlenowe i beztlenowe bakterie Gram-ujemne lub tlenowe Gram-dodatnie [31].

5. NOWE ANTYBIOTYKI W BADANIACH KLINICZNYCH

Obecnie na różnym etapie badań klinicznych znajduje się ok. 80 substancji o działaniu przeciwbakteryjnym [36]. W tabeli 2 przedstawiono substancje, które znajdują się aktualnie w ostatniej fazie badań klinicznych, a więc mają największą szansę, aby zostać dopuszczone do obrotu [37].

Związek	Droga podania	Klasa	Spektrum działania
Benapenem	i.v.	Antybiotyk β -laktamowy (karbapenem)	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacterales</i>
Cefepim + enmetazobaktam	i.v.	Antybiotyk β -laktamowy + β -laktamowy inhibitor β -laktamaz	Bakterie wytwarzające β -laktamazy typu ESBL, <i>Enterobacterales</i> odporne na cefalosporyny III generacji, <i>K. pneumoniae</i> odporne na karbapenemy
Cefepim + taniborbaktam	i.v.	Antybiotyk β -laktamowy + nie β -laktamowy inhibitor β -laktamaz	<i>P. aeruginosa</i> odporne na karbapenemy, <i>Enterobacterales</i> odporne na karbapenemy
Durlobaktam + sulbaktam	i.v.	Inhibitory β -laktamaz	<i>A. baumannii</i> odporne na karbapenemy
Gepotidacyna	i.v. p.o.	Inhibitor topoisomerasz typu II (triazacenaftylen)	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i>
Nafitromycyna	p.o.	Makrolid	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Solitromycyna	i.v. p.o.	Makrolid (fluoroketolid)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bakterie atypowe
Sulopenem	i.v. p.o.	Antybiotyk β -laktamowy (karbapenem)	Bakterie wytwarzające β -laktamazy typu ESBL, <i>Enterobacterales</i> odporne na cefalosporyny III generacji
Rydynilazol	p.o.	Pochodna benzimidazolu	<i>C. difficile</i>
Zoliflodacyna	p.o.	Inhibitor topoisomerasz typu II (spiropirymidynotrion)	<i>N. gonorrhoeae</i>

Tab.2. Związki przeciwbakteryjne w III fazie badań klinicznych [37]

6. KIERUNKI BADAWCZE W POSZUKIWANIU NOWYCH SUBSTANCJI O WŁAŚCIWOŚCIACH PRZECIWBAKTERYJNYCH

Alarmujące tempo narastania zjawiska antybiotykooporności wymusza konieczność poszukiwania nowych związków czynnych, które zastąpią nieskuteczne obecnie antybiotyki, zwiększą ich aktywność lub uniemożliwią bakteriom wykorzystanie wykształconych mechanizmów oporności. W tym celu rozwinęły się dwa główne kierunki badawcze. Pierwszym z nich jest poszukiwanie cząsteczek działających na znane już miejsce docelowe, jednak na drodze zmodyfikowanego mechanizmu działania. Badania takie prowadzi się często przy użyciu zaawansowanych technik modelowania molekularnego cząsteczek celem dopasowania ich do odpowiednich miejsc aktywnych [38]. Drugi koncentruje się na poszukiwaniu nowych celów komórkowych działania antybiotyków, takich jak inhibitory metabolizmu bakteryjnego [39].

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe

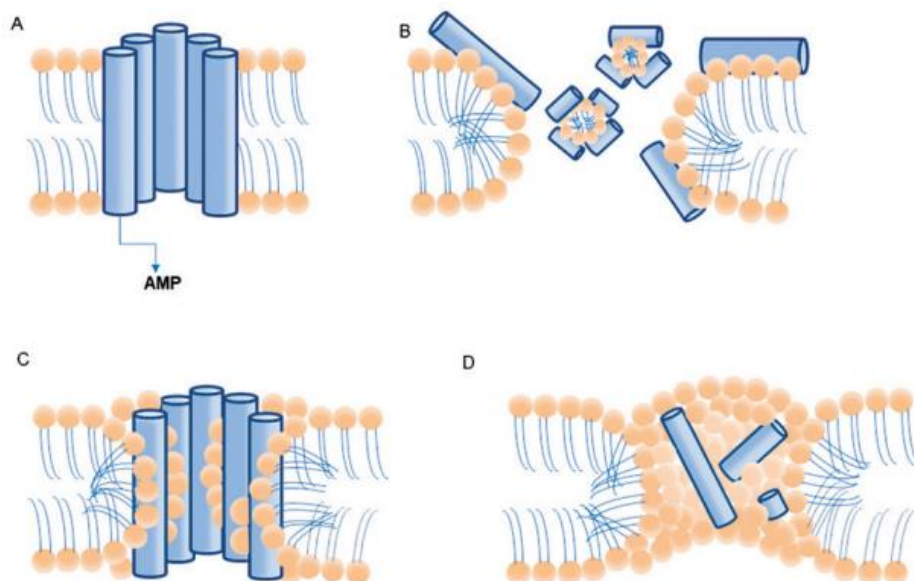
Obiecującym sposobem na przezwycięzenie problemu lekooporności mikroorganizmów jest wykorzystanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP), które wykazują aktywność wobec wielu gatunków bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, wirusów i grzybów [40].

Peptydy przeciwbakteryjne stanowią tzw. pierwszą linię obrony immunologicznej organizmu przed zakażeniami jako element odporności nieswoistej. Cząsteczki AMP są zbudowane najczęściej z kilkunastu do kilkuset aminokwasów. Ich wspólnymi cechami są: niewielka masa cząsteczkowa, liniowa lub cykliczna budowa oraz kationowy lub hydrofobowy charakter cząsteczki [41].

Mechanizmy działania naturalnych AMP polegają głównie na niszczeniu drobnoustrojów poprzez dezintegrację ich błony komórkowej [42]. Peptydy oprócz aktywności błonowej mogą również oddziaływać z elementami wewnątrzkomórkowymi poprzez hamowanie syntezy białek, DNA lub RNA albo poprzez inhibicję enzymów, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki [43]. Wyróżnia się cztery modele mechanizmów błonowej aktywności peptydów (ryc. 2). Model: „klepek beczki”, „dywanowy”, „pierścieniowy (toroidalny) oraz „nieuporządkowanych pierścieniowych porów” [44, 45].

Model klepek beczki zakłada, że peptydy o strukturze alfa-helikalne wbudowują się w szkielet lipidowy błony komórkowej tworząc kanały transbłonowe przypominające beczkę zbudowaną z klepek. Uszkodzenie błony prowadzi do uwolnienia składników cytoplazmy i obniżenia potencjału błonowego. Mechanizm dywanowy polega na związaniu peptydu z błoną i utworzeniu na jej powierzchni „dywanu”. W wyniku obecności oddziaływań elektrostatycznych dodatnio naładowane fragmenty łańcucha peptydowego AMP łączą się z elektroujemnymi fosfolipidami. Dochodzi do ograniczenia przepuszczalności błony, jej dezintegracji i powstania struktur micelarnych. W modelu toroidalnym AMP agregują na powierzchni błony białkowo-lipidowej powodując jej zaginanie do wewnątrz i utworzenie porów o rozmiarach większych niż w modelu klepek beczki [44, 45].

Rzadziej spotykany mechanizm „nieuporządkowanych pierścieniowych porów” polega na wiązaniu AMP z błoną komórkową pod różnym kątem, ale nie prostopadle do niej, jak to ma miejsce w mechanizmie „pierścieniowym”[44].



Ryc. 2. Mechanizmy działania AMP : A – model beczki, B – model dywanowy, C – model pierścieniowy, D - model nieuporządkowanych pierścieniowych porów (wg Maliszewska A, Żydek A, Mertas A. *Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – charakterystyka i przydatność diagnostyczna. Diagn Lab, 2023, 59(2), 48–53*)

Do tej pory opisano ponad 3000 peptydów AMP zarówno naturalnych, jak i pochodnych syntetycznych [41]. Ze względu na budowę, właściwości, funkcje oraz mechanizm działania peptydy przeciwdrobnoustrojowe zostały sklasyfikowane w kilka grup, z których z terapeutycznego punktu widzenia najistotniejsze są defensyny oraz katelicydyny [46]. Defensyny to grupa małych, składających się z od 15 do 20 reszt aminokwasowych, bogatych w cysteinę białek kationowych [47]. Występują one zarówno w komórkach roślinnych, jak i zwierzęcych. Defensyny wykazują różną aktywność przeciwko poszczególnym patogenom. Dla przykładu, defensyna bydłęca jest skuteczna wobec *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Defensyny teta (jedna z podgrup defensyn kręgowców) wykazują aktywność bakteriobojczą względem *Listeria monocytogenes*, szczepów antybiotykoopornych MRSA i VRE oraz grzybow *C. albicans* [48].

Katelicydyny występują u owadów, ryb, płazów i ssaków, przy czym katelicydyny ssaków wyraźnie różnią się od pochodzących z innych gatunków [49, 50].

Jedną z podstawowych cech odróżniających katelicydyny od defensyn jest fakt, iż są one syntezowane i magazynowane w organizmie w postaci prekursorów: pre-propeptydów [48].

Jedyną znaną katelicydyną występującą w organizmie człowieka i naczelnych jest LL-37 powstająca z prepropeptydu hCAP-18 (ang. *human cationic antimicrobial peptide 18*) [49]. Spektrum przeciwbakteryjnej aktywności katelicydiny LL-37 dotyczy zarówno bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Ponadto wykazuje działanie grzybobójcze wobec *Aspergillus fumigatus* oraz hamuje replikację wirusa HIV-1 [51, 52].

Obecne prowadzone są badania nad wykorzystaniem peptydów antydrobnoustrojowych przy leczeniu różnych zakażeń. Tabela 3 przedstawia przykłady związków znajdujących się w fazie badań klinicznych wraz z ich potencjalnym zastosowaniem. [53].

Nazwa preparatu	Zastosowanie	Faza badań klinicznych
Pexiganam	Infekcje w przypadku stopy cukrzycowej	III
Neuprex	Meningokokowe zapalenie opon mózgowych	III (2006 r. otrzymanie statusu leku sierocego w UE)
MBI-594AN	Miejscowe zastosowanie w trądziku, atopowe zapalenie skóry	II
MBI-226	Infekcje wywołane używaniem cewnika	II
P-113	Grzybica jamy ustnej, szczególnie u pacjentów z HIV, zapalenie śluzówki	II
Heliomycin	Zakażenie wsierdza bakteriami G(+)	Badania przedkliniczne
Enfuvirtide (T-20)	Inhibitor fuzji wirusa HIV z komórką	Zakończona faza III (2003)
Iseganan (IB-36)	Zapalenie śluzówki (podanie doustne) i infekcje płuc przy mukowiscydozie (inhalacje)	II
Cytolex (MSI-78)	Infekcje w przypadku stopy cukrzycowej	Badania przedkliniczne I (2017 r.)
Ambicin (Nisin)	Wrzody żołądka wywołanych przez <i>H. pylori</i>	Badania przedkliniczne
D2A21	Zakażone rany po oparzeniach	III (2017 r.)
Lactoferricin-B	Lek zwalczający grzyby z rodzaju <i>Candida</i>	Badania przedkliniczne

Tab. 3. Przykłady peptydów przeciwbakteryjnych będących aktualnie na różnych etapach badań [53]

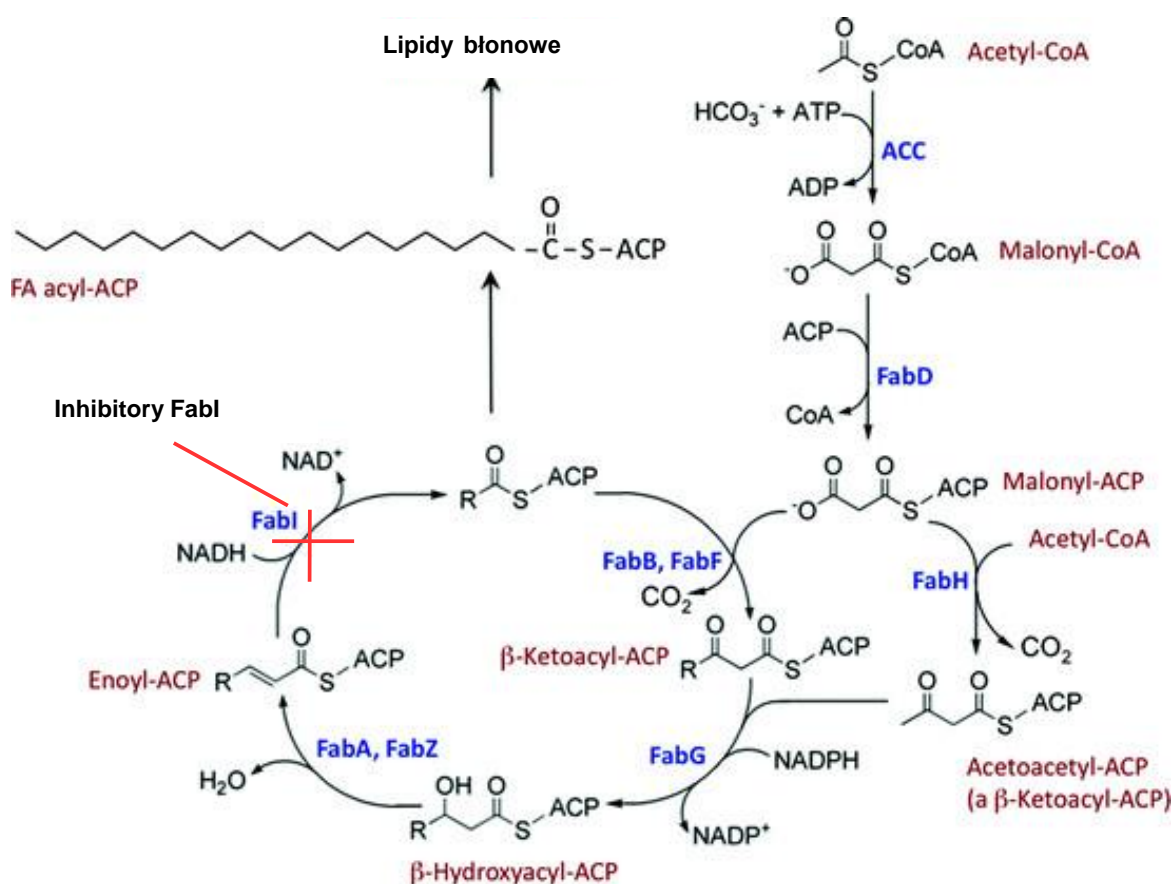
Najnowszym osiągnięciem w badaniach nad AMP było stworzenie sztucznie zaprojektowanych polimerów peptydów przeciwdrobnoustrojowych o strukturze nanoinżyneryjnej - SNAPP (*structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers*).

To polimerowe peptydy w kształcie gwiazdzistych nanocząsteczek o wyjątkowej skuteczności w bardzo niskich stężeniach wobec wielu patogenów Gram-ujemnych w tym pałeczek wielolekoopornych [54].

Inhibitory metabolizmu bakteryjnego

W ostatnim czasie znaczną uwagę poświęca się inhibitorom metabolizmu bakteryjnego. Najbardziej zaawansowane badania dotyczą hamowania specyficznego dla bakterii szlaku syntezy kwasów tłuszczowych FASII [39].

Reduktaza białka nośnikowego enoyl-acyl (ENR lub FabI) jest kluczowym enzymem układu syntezy kwasów tłuszczowych typu II (FAS), przez co jest atrakcyjnym celem dla potencjalnych leków przeciwbakteryjnych (Ryc. 3) [55,56, 57].



Ryc. 3. Szlak biosyntezy bakteryjnych kwasów tłuszczowych (wg Jansson C. "Metabolic engineering of cyanobacteria for direct conversion of CO₂ to hydrocarbon biofuels, Progress in botany, 20212, 73, 81-93)

Przedstawicielami tej grupy leków są dwie eksperymentalne substancje: Nilofabacin (CG-400549) i Afabacin (Debio 1450), które są badane pod względem potencjalnej skuteczności w leczeniu zakażeń wywołanych przez: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa* [58,59,60].

W roku 2022 pojawiło się doniesienie o nowym inhibitorze FabI o nazwie Fabimycyna, który okazał się aktywny wobec ponad 200 szczepów bakterii opornych na antybiotyki. W modelach mysich z zapaleniem płuc i zakażeniem dróg moczowych spowodowała obniżenie poziomu bakterii w porównaniu z okresem przed zakażeniem [61]. Nowy antybiotyk na razie testowano w warunkach laboratoryjnych, nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych na większej grupie pacjentów.

W niedawno opublikowanych badaniach doniesiono o nowym antybiotyku z grupy makrocyklicznych peptydów zwanym zosurabalpiną, który działa poprzez hamowanie kompleksu białek bakteryjnych o nazwie LptB2FGC w błonie wewnętrznej. Na skutek zablokowania transportu lipopolisacharydów (LPS) dochodzi do gromadzenia się tej endotoksyny w komórce, co ostatecznie prowadzi do śmierci bakterii. Zosurabalpina wykazała wysoką aktywność przeciwbakteryjną przeciwko opornym na karbapenemy *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in vivo i in vitro. Oczekuje się również, że przełamie ona mechanizmy oporności istniejących antybiotyków, oferując nowe perspektywy leczenia klinicznego. Obecnie zosurabalpin jest testowany w pierwszej fazie badań klinicznych [62].

7. PODSUMOWANIE

W obliczu sukcesywnego wzrostu liczby wielolekoopornych szczepów bakteryjnych istnieje pilna potrzeba wprowadzania do lecznictwa nowych, bardziej skutecznych preparatów. W chwili obecnej trwają prace badawcze lub rejestracyjne dotyczące wprowadzenia szeregu antybiotyków, jednak w większości są to leki należące do znanych wcześniej klas lub ich modyfikacje. Niewiele jest takich związków, które uderzałyby w nowe cele w komórce bakteryjnej.

Istnieje szansa, że nowe związki znajdujące się obecnie na etapie badań klinicznych uzyskają akceptację organów rejestrujących produkty lecznicze i znajdą się na rynku jako nowe leki przeciwbakteryjne.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A., *Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon*, Pathog Glob Health, 2015, 109, 7, 309-18.
2. Llor C., Bjerrum L., *Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem*, Ther Adv Drug Saf, 2014, 5(6), 229-41.
3. O'Neill J., *Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations*, Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
4. World Health Organization: Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>
5. Skarżyńska M., Zając M., Wasyl D., *Antybiotyki i bakterie: Mechanizmy działania i strategie oporności*, Postępy Mikrobiol, 2020, 59, 1, 49–62.
6. Binda E., Marinelli F., Marcone G.L., *Old and new glycopeptide antibiotics: action and resistance*, Antibiotics, 2014, 3, 572–594.
7. Edo Z., Arthur M., Hugonnet J.-E., *Reversible inactivation of a peptidoglycan transpeptidase by a β -lactam antibiotic mediated by β -lactam-ring recyclization in the enzyme active site*, Sci Rep, 2017, 7 (1) 9136.
8. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Konstantinos Z. Vardakasa, *Fosfomicin* Clin Microbiol Rev. 2016, 29, 321–347.
9. Gupta S., Govil D., Kakar P.N., Prakash O., Arora D., Das S., Govil P., Malhotra A., *Colistin and polymyxin B: are-emergence*, Indian J Crit Care Med, 2009, 13, 49–53.
10. Straus S.K., Hancock R.E.W., *Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: Comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides*, Biochim Biophys Acta, 2006, 1758, 9, 1215-23.
11. Tran T.T., Munita J.M., Arias C.A., *Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance*. Ann. N.Y. Acad. Sci, 2015, 1354, 32–53.
12. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N., *Mechanism of quinolone action and resistance*, Biochemistry, 2014, 53, 1565–1574.
13. Kohanski M. A., Dwyer D.J., Collins J.J., *How antibiotics kill bacteria: from targets to networks*, Nat Rev Microbiol, 2010, 8, 423–435.
14. Brodolin K., *Antibiotics targeting bacterial RNA polymerase*, Antibiotics Targets, Mechanisms and Resistance, 2013, 12, 299-321.
15. Fyfe C., Grossman T.H., Kerstein K., Sutcliffe J., *Resistance to macrolide antibiotics in public health pathogens*, Cold Spring Harb Perspect. Med, 2016, 6 (10), 025395.

16. Lonks J.R., Goldmann D.A., *Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract infections*, Clin Infect Dis, 2005, 40, 1657–1664.
17. Greer N.D., *Tigecycline (Tygacil): the first in the glycycline class of antibiotics*, Proc. Bayl Univ Med Cent, 2006, 19, 155–161.
18. Mingeot-Leclercq M.P., Glupczynski Y., Tulkens P.M., *Aminoglycosides: Activity and resistance*, Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43, 727–737.
19. Ramirez M.S., Tolmasky M.E., *Aminoglycoside modifying enzymes*, Drug Resist Updat, 2010, 13, 151–171.
20. Coateş A.R.M., Hu Y., *New strategies for antibacterial drug design: targeting non-multiplying latent bacteria*, Drugs in R&D, 2006, 7, 133-51.
21. Vinh D.C., Rubinstein E., *Linezolid: a review of safety and tolerability*, J Infect 2009, 59 (5I), 59-74.
22. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fus eaction:Search.DrugDetails>
23. Yang L.P.H. Keam S.J., *Retapamulin: a review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections*, Drugs 2008, 68, 855-73.
24. Karpiuk I., Tyski S., *Looking for the new preparations for antibacterial therapy. V. New antimicrobial agents from the oxazolidinones groups in clinical trials*, Przegl Epidemiol, 2017, 71 (2), 207-219.
25. Szczypa K., Hryniewicz W., *Linezolid – nowe możliwości terapeutyczne*, Nowa Klinika 2002, 8 (9), 929-32.
26. Norrby R., *Linezolid – a review of the first oxazolidinone*, Exp Opin Pharmacother 2001, 2(2), 293-302.
27. Clemett D., Markham A., *Linezolid*, Drugs 2000, 59(4), 815-827.
28. Steenbergen J.N., Alder J' Thome G.M., et al., *Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Grampositive infections*, J Antimicrob Chemother, 2005,55 ,283-88.
29. Pogliano J., Pogliano N., Silverman J.A., *Daptomycin-mediated reorganization of membrane architecture causes mislocalization of essential cell division proteins*, J Bacteriol, 2012 194 (17), 4494–4504.
30. Karpiuk I., Tyski S., *Poszukiwanie nowych preparatów do terapii przeciwbakteryjnej. I. Nowe antybiotyki i chemioterapeutyki dopuszczone do obrotu*. Przegl Epidemiol, 2012, 6,5, 67- 573.
31. Innowacje w medycynie. Przegląd wybranych technologii XXI w. Tom V. Pod red. J.Kufel, P. Lewandowski. ArchaeGraph Wydawnictwa Naukowe, Łódź, 2021, str. 97-108.
32. Mogle B.T., Steele J.M., Thomas S.J., Bohan K.H., Kufel W.D., *Clinical review of delafloxacin: a novel anionic fluoroquinolone*, J Antimicrob Chemother, 2018,73(6), 1439-1451.
33. Scott L.J., *Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections*, Drugs, 2019, 79(3), 315-324.

34. Choi J.J, McCarthy M.W., *Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin. Expert Opinion on Investigational, Drugs*, 2018, 27(2), 193-197.
35. Keam S.J., *Pretomanid: First Approval. Drugs*, 2019, 79(16), 1797-1803.
36. World Health Organization, 2021 *Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis*. Geneva, 2022.
37. Soszyńska-Morsy D., Wawer A., *Nowe antybiotyki w badaniach klinicznych – perspektywy rozwoju leczenia przeciwbakteryjnego*, *Med Og Nauk Zdr*, 2023, 29(2), 73–78.
38. Ma C., Yang X., Lewis P. J., *Bacterial transcription as a target for antibacterial drug development. Microbiol Mol Biol Rev.* 2016, 80, 139-160.
39. Murima P., Mc Kinney J. D., Pethe K., *Targeting bacterial central metabolism for drug development*, *Chem Biol*, 2014, 21, 1423-1432.
40. Haney E.F., Mansour S.C., Hancock R.E., *Antimicrobial peptides: an introduction*, *Methods Mol Biol*, 2017, 1548: 3-22.
41. Ageitos J.M., Sanchez-Perez A., Calo-Mata P., Villa T.G., *Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria*, *Biochem. Pharmacol.* 2017, 133, 117–138.
42. Zhang R., Xu L., Dong C., *Antimicrobial peptides. An overview of their structure, function and mechanism of action*, *Protein Pept Lett* 2022, 29, 641–650.
43. Powers J.P., Hancock R.E., *The relationship between peptide structure and antibacterial activity*, *Peptides*, 2003, 24, 1681-1691.
44. Maliszewska A., Żydek A., Mertas A., *Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – charakterystyka i przydatność diagnostyczna*, *Diagn Lab*, 2023, 59(2): 48–53.
45. Makowska M., Prahl A., Małuch I., *Charakterystyka peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz wpływ modyfikacji chemicznych na modulowanie ich aktywności biologicznej*, *Postępy Biochemii*, 2019, 65(4), 278-288.
46. De Smet K., Contreras R., *Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins*, *Biotechnol Lett*, 2005, 27(18), 1337-47.
47. Deslouches B., Di Y. P., *Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications*, *Oncotarget*, 2017, 8(28), 46635–46651.
48. Witkowska D., Bartyś A., Gamian A., *Defensyny i katelicydyny jako naturalne antybiotyki peptydowe*, *Post Hig Med Dosw* 2008, 62, 694–707.
49. Wódz K., Brzezińska-Błaszczyk E., *Katelicydyny – endogenne peptydy przeciwdrobnoustrojowe*, *Post Bioch* 2015, 61(1), 93–101.
50. Kościuczuk E.M., Lisowski P., Jarczak J., Strzałkowska N., Joźwik A., Horbańczuk J., Krzyżewski J., Zwierzchowski L., Bagnicka E., *Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. Mol Biol Rep*, 2012, 39(12), 10957–10970.

51. Elloumi H.Z., Holland S.M., *Complex regulation of human cathelicidin gene expression: novel splice variants and 5'UTR negative regulatory element*, Mol Immunol 2008, 45, 204-217.
52. Luo X.L., Li J.X., Huang H.R. i wsp., *LL37 inhibits Aspergillus fumigatus infection via directly binding to the fungus and preventing excessive inflammation*. Front Immunol 2019, 10, 283.
53. Rogóż W., Rech J., Sypniewski D., Bednarek I., *Peptydy przeciwbakteryjne jako alternatywa dla tradycyjnej antybiotykoterapii*, Farm Pol, 2019, 75 (2), 84–91.
54. S.J. Lam, Simpson O., Neil M.; Pantarat N., Sulistio A. Wong E. H. H., Chen Y.Y., Lenzo J.C., Jason C., Holden J., A., Blencowe A., Reynolds E.C., Qiao G. G., *Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers*, Nature Microbiology 2016 1 (11), 16162.
55. Kapoor M., Gopalakrishnapai J., Surolia N., Surolia A., *Mutational analysis of the triclosan-binding region of enoyl-ACP (acyl-carrier protein) reductase from Plasmodium falciparum*, Biochem J, 2004 381 (Pt 3), 735–41.
56. Ling L.L., Xian J., Ali S., Geng B., Fan J, Mills D.M., Arvanites A.C., Orgueira H., Ashwell M.A., Carmel G., Xiang Y., Moir D.T., *Identification and characterization of inhibitors of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase*, Antimicrob Agents Chemother, 2004. 48 (5), 1541–7.
57. Jansson C., *Metabolic engineering of cyanobacteria for direct conversion of CO₂ to hydrocarbon biofuels*, Progress in botany, 2012, 73, 81-93.
58. Hernández-Vázquez E., Ramírez-Trinidad Á., Tovar-Román C.E., Rivera Chávez J.A., Huerta-Salazar E., *N-acyl-4-arylamino piperidines: Design and synthesis of a potential antimicrobial scaffold*, Bioorg Med Chem Lett, 2024, 112: 129936.
59. Douglas E.J., Wulandari S.W., Lovell S.D., Laabei M., *Novel antimicrobial strategies to treat multi-drug resistant Staphylococcus aureus infections*, Microb Biotechnol, 2023, 16 (7), 1456–1474.
60. Nowakowska J., Cameron D.R., De Martino A., Kühn J., Le Fresne-Languille S., Leuillet S., et al., *Evaluation of the microbiota-sparing properties of the anti-staphylococcal antibiotic afabycin*, J Antimicrob Chemother, 2023 78 (8): 1900–1908.
61. Parker E.N. i wsp., *An Iterative Approach Guides Discovery of the FabI Inhibitor Fabimycin, a Late-Stage Antibiotic Candidate with In Vivo Efficacy against Drug-Resistant Gram-Negative Infections*, ACS Cent. Sci, 2022, 8, 1145–1158.
62. Zampaloni C., Mattei P., Bleicher K. et al. *A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter*, Nature, 2024, 625, 566–571.