

*Anti-adhesion agents for eradication of H.
pylori*

תכשירים מעכבי היצמדות לסילוק

חיידקי

H. pylori

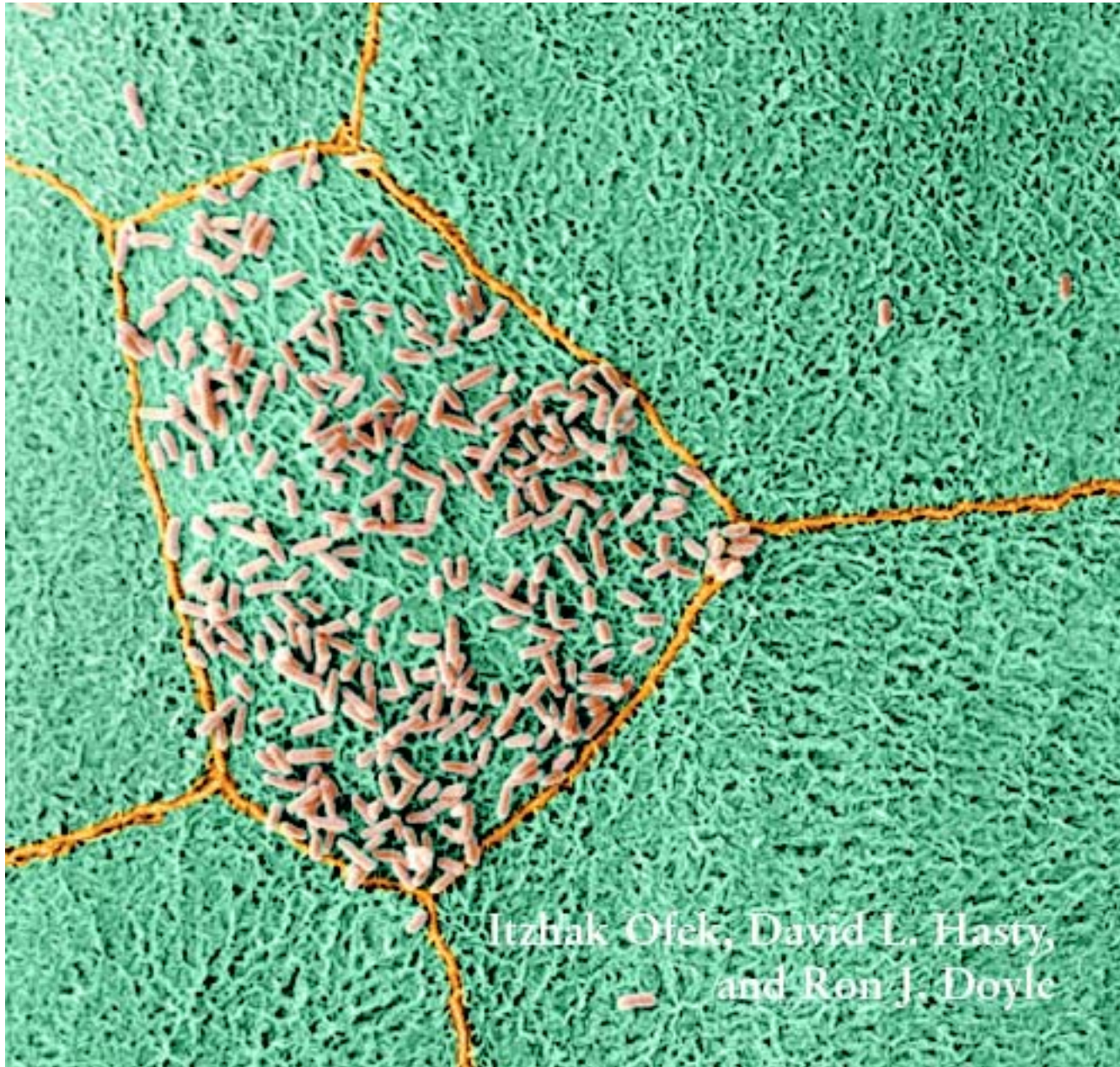
יצחק אופק

המחלקה למיקרוביאלוגיה ואימונולוגיה קלינית

פקולטה לרפואה ע"ש סאקלר

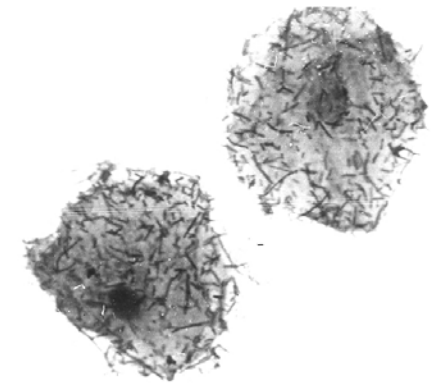
אוניברסיטת תל-אביב





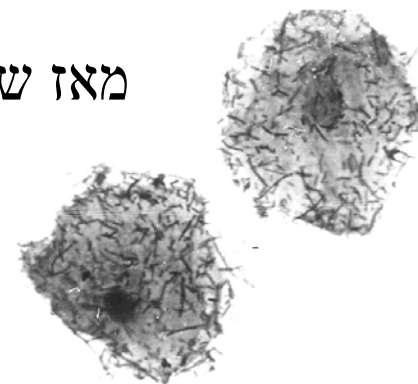
Bacterial Adhesion

ASM Publications
2003



הצמדות חידקים לתאי
ריקמה

מאז שנות השבעים המוקדמות החל חיפוש אחר תכשירים מעכבי-הצמדות
במטרה לטפל או למנוע מחלות זיהומיות



בניגוד לאנטיביוטיקות שהורגות את החיידקים ומשאירות את היציבים לשגשג
ולהדביק

מטרת השימוש בתכשירים אנטי-צמדניים היא לא להרוג החיידק אלא לסלק חיידקים
צמודים לתאים מחוץ לגוף כך שמוטנטים יציבים לתכשיר ימהלו באוכלסיה הרגישה
להדביק הלאה עם אוכלוסיות חיידקים שברובן רגישות לתכשיר האנטי-צמדני

היתרון העיקרי

הצפי למתן באופן ניכר התפשטות של זנים
יציבים

ADVANCES IN
EXPERIMENTAL
MEDICINE
AND BIOLOGY

Volume 408

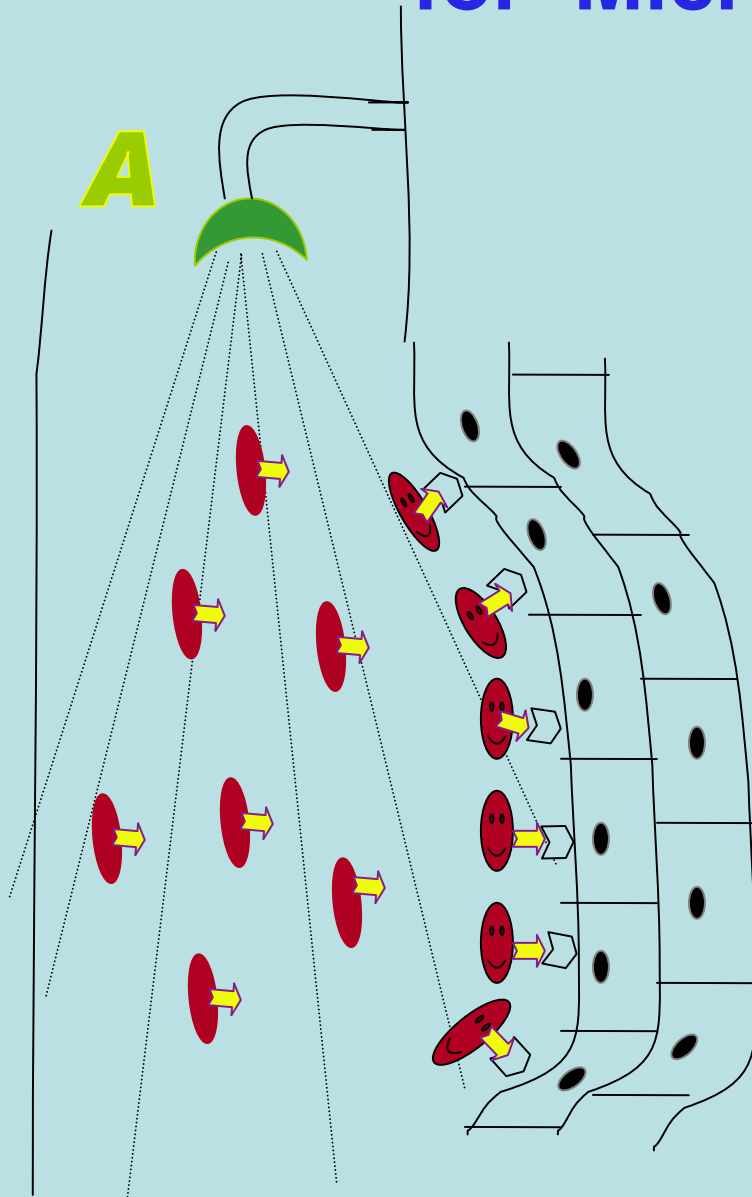
**TOWARD
ANTI-ADHESION
THERAPY
FOR MICROBIAL
DISEASES**

Edited by Itzhak Kahane
and Itzhak Ofek

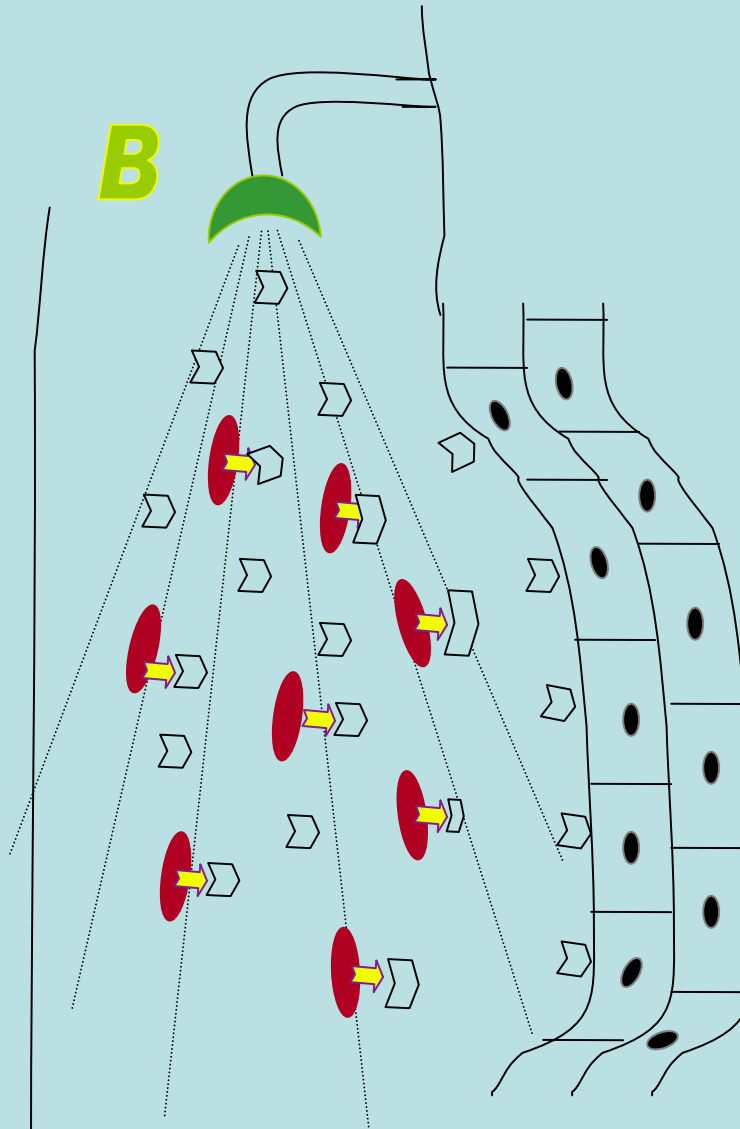
Proceedings of the
Bat Sheva seminar
held February 25-
March 1, 1996, in
Zichron Yaakov

Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases

A

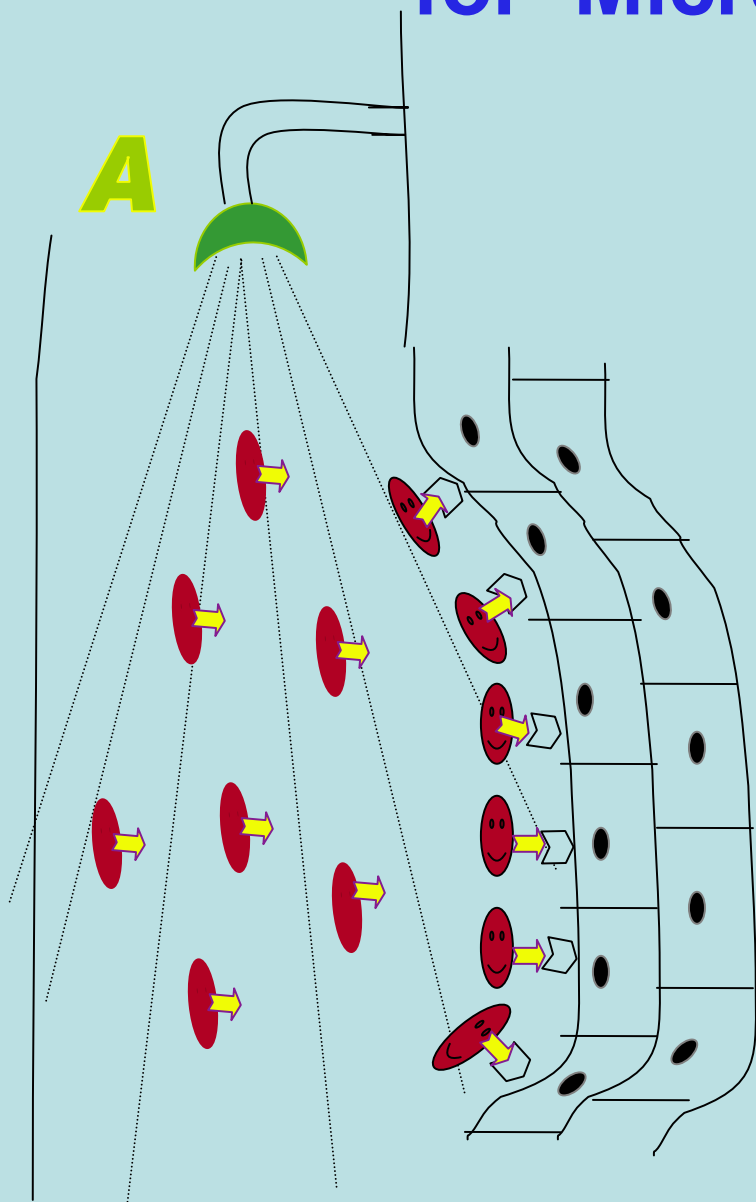


B

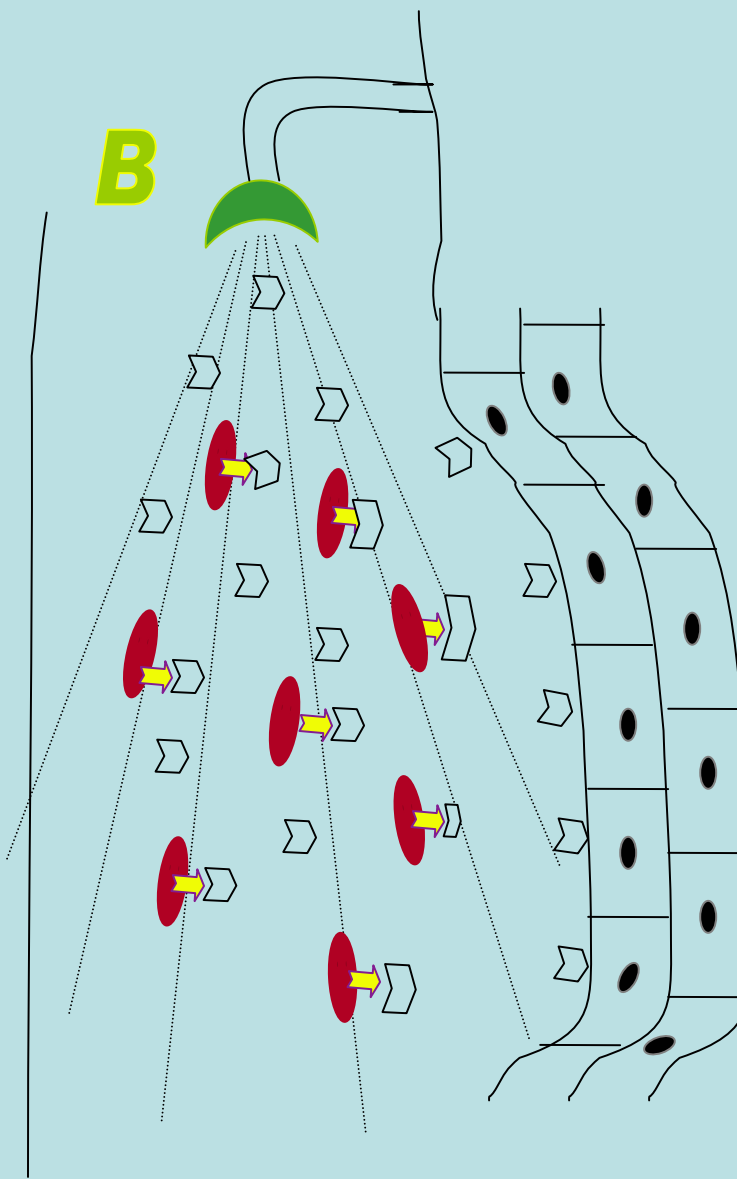


Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases

A

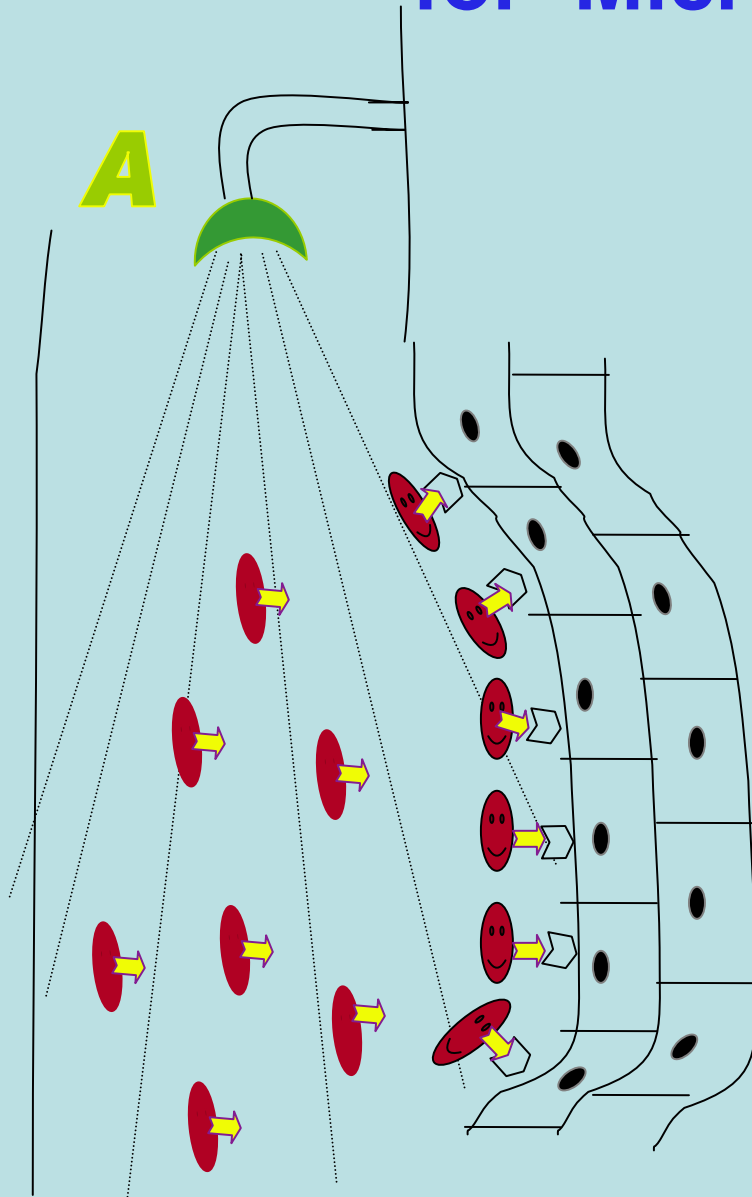


B

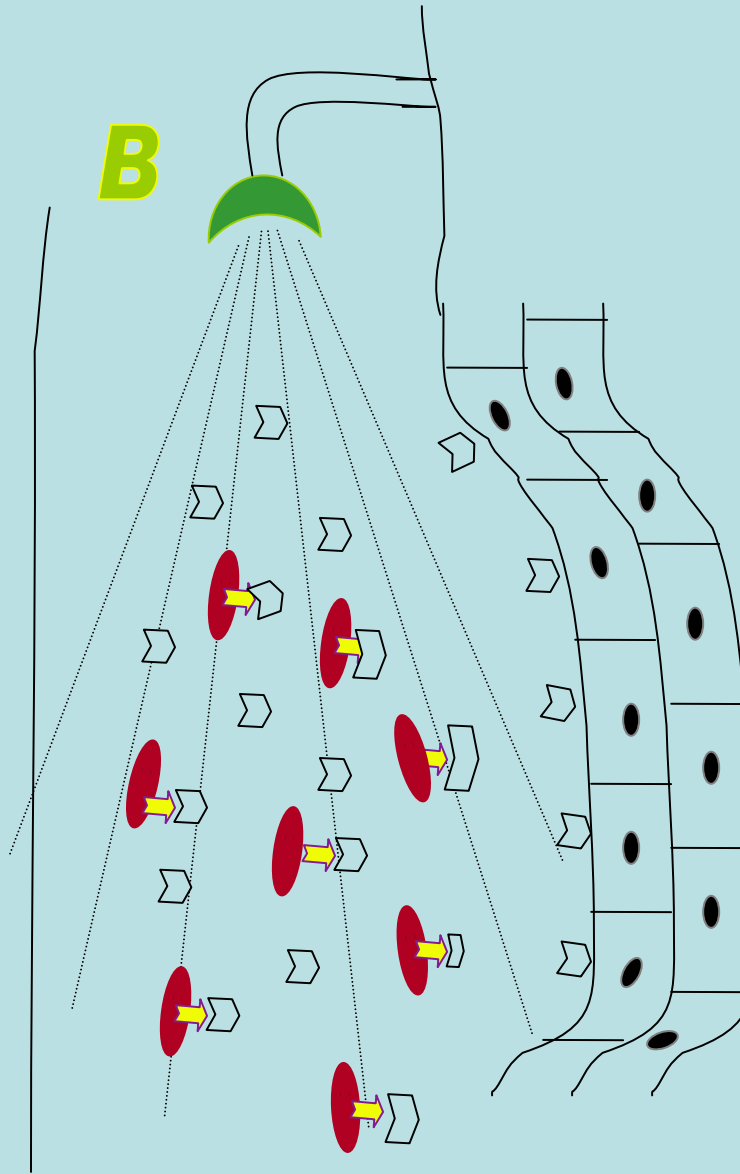


Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases

A

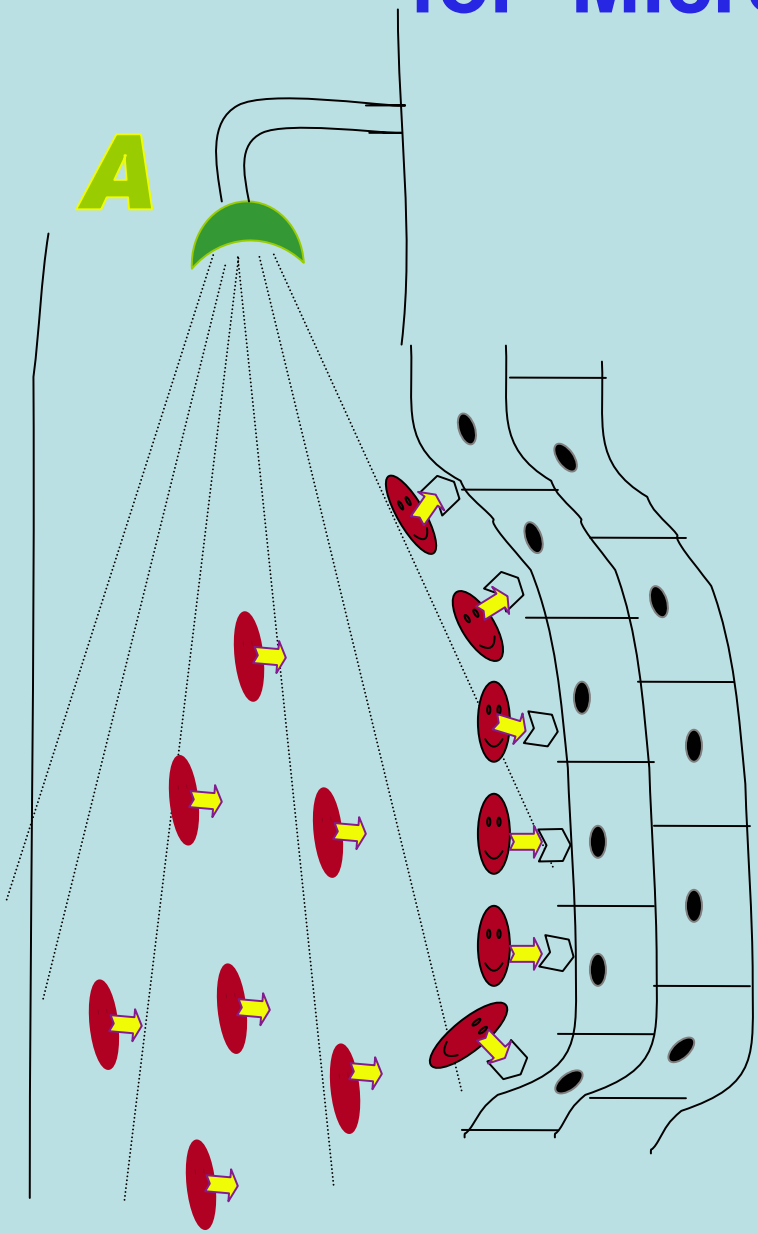


B

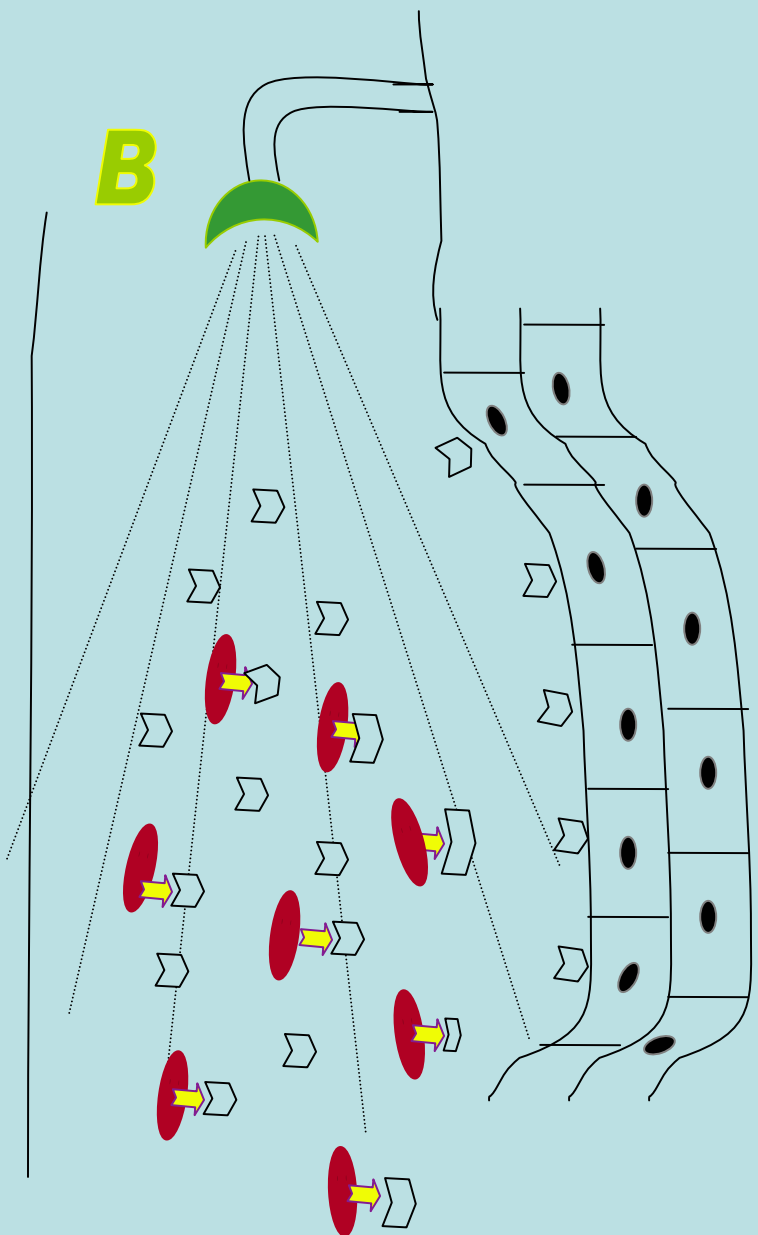


Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases

A

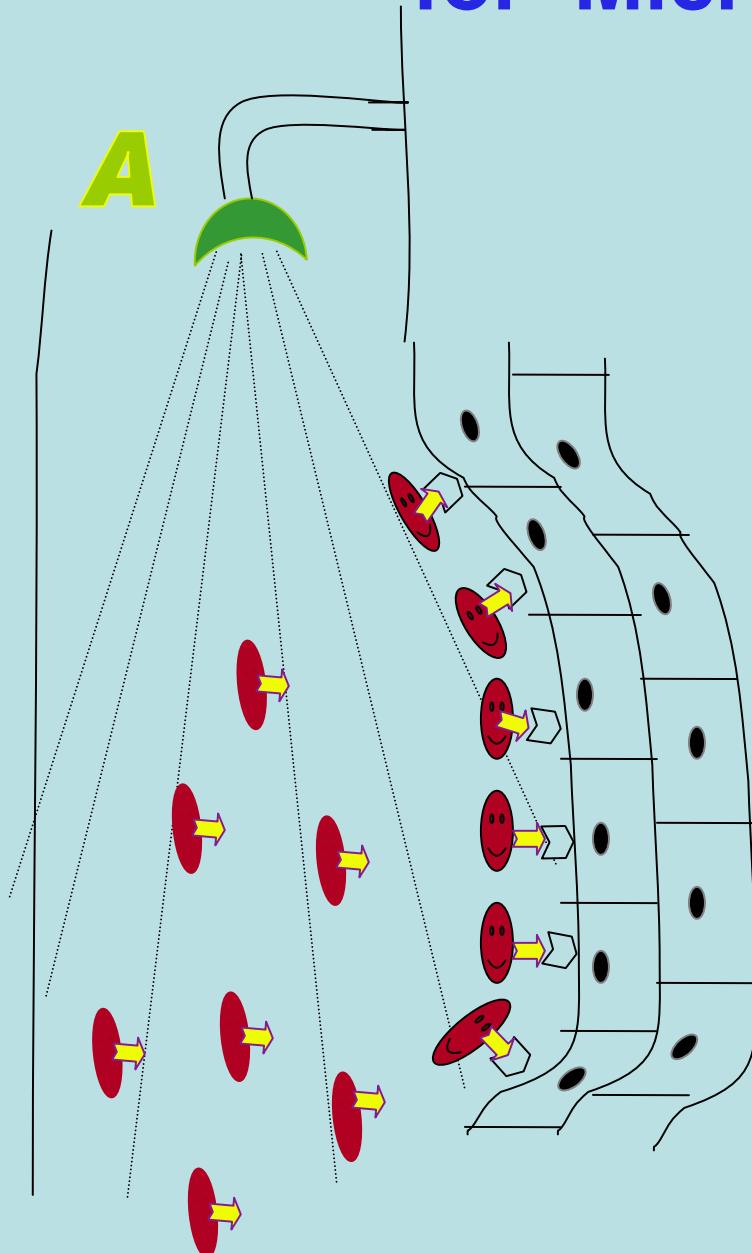


B

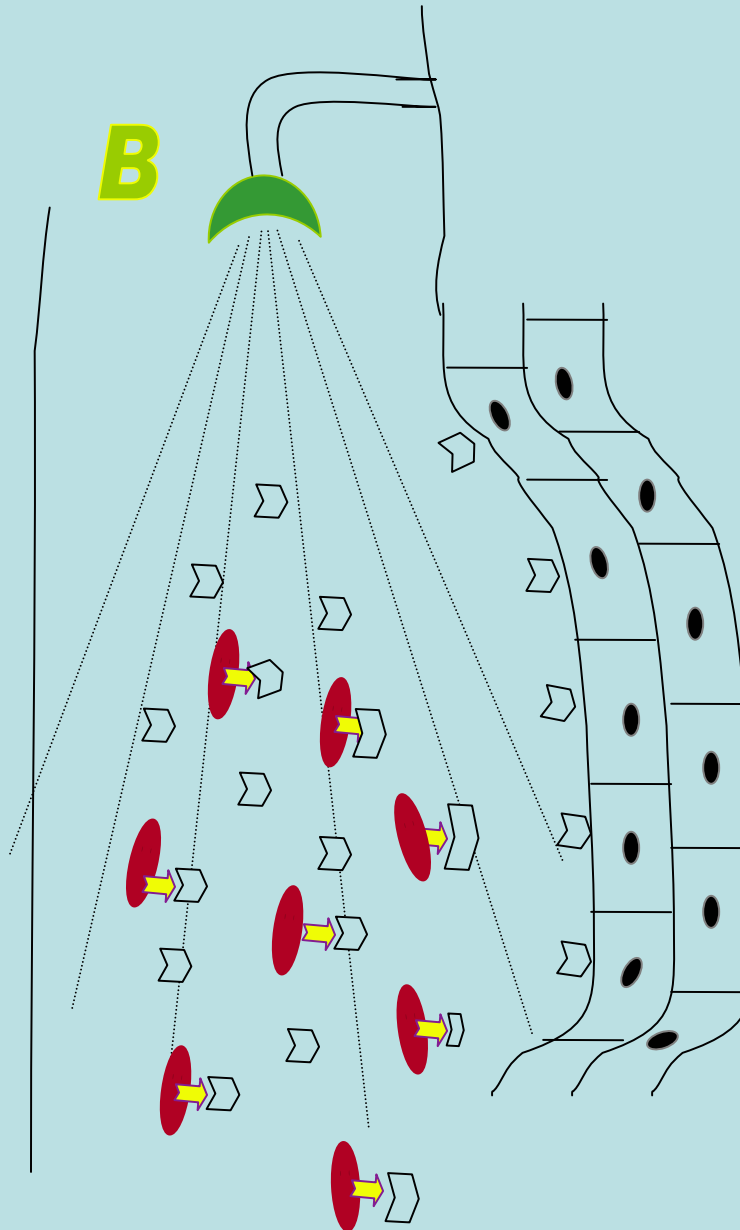


Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases

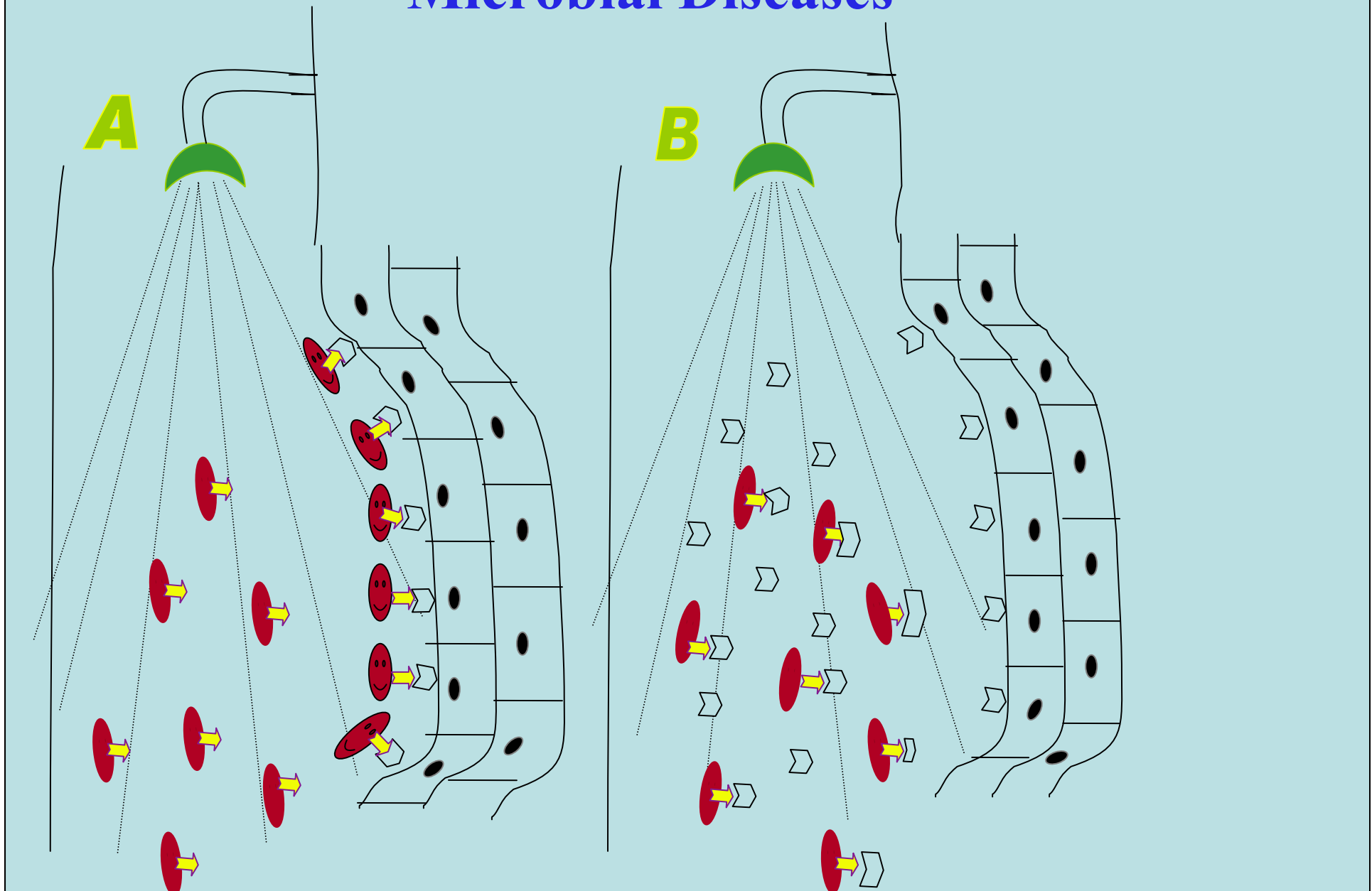
A



B

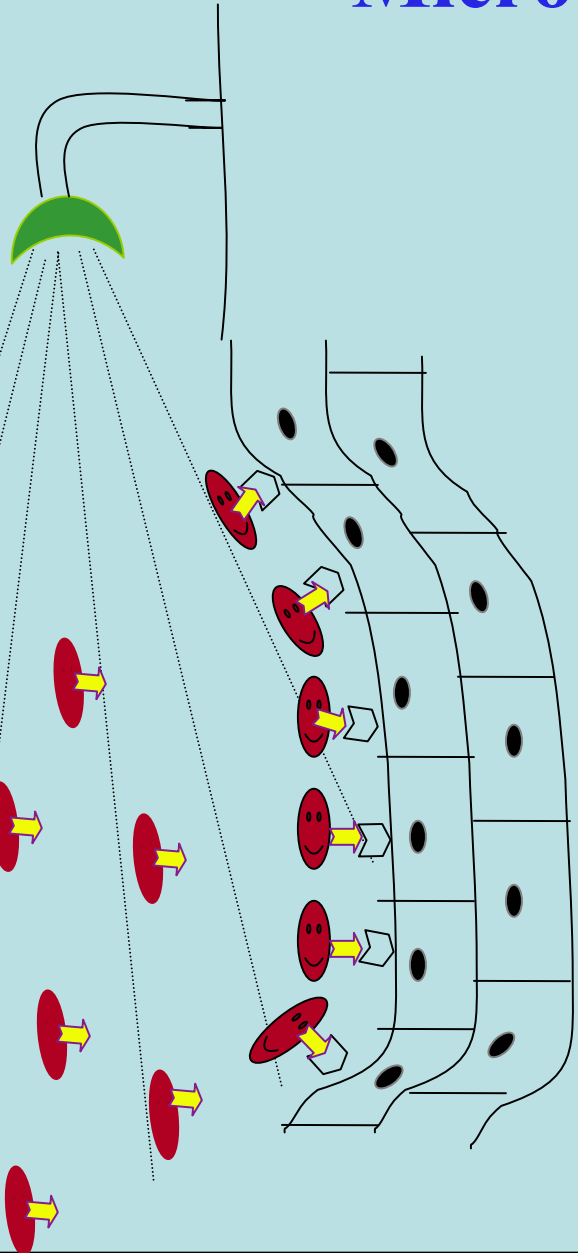


Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases

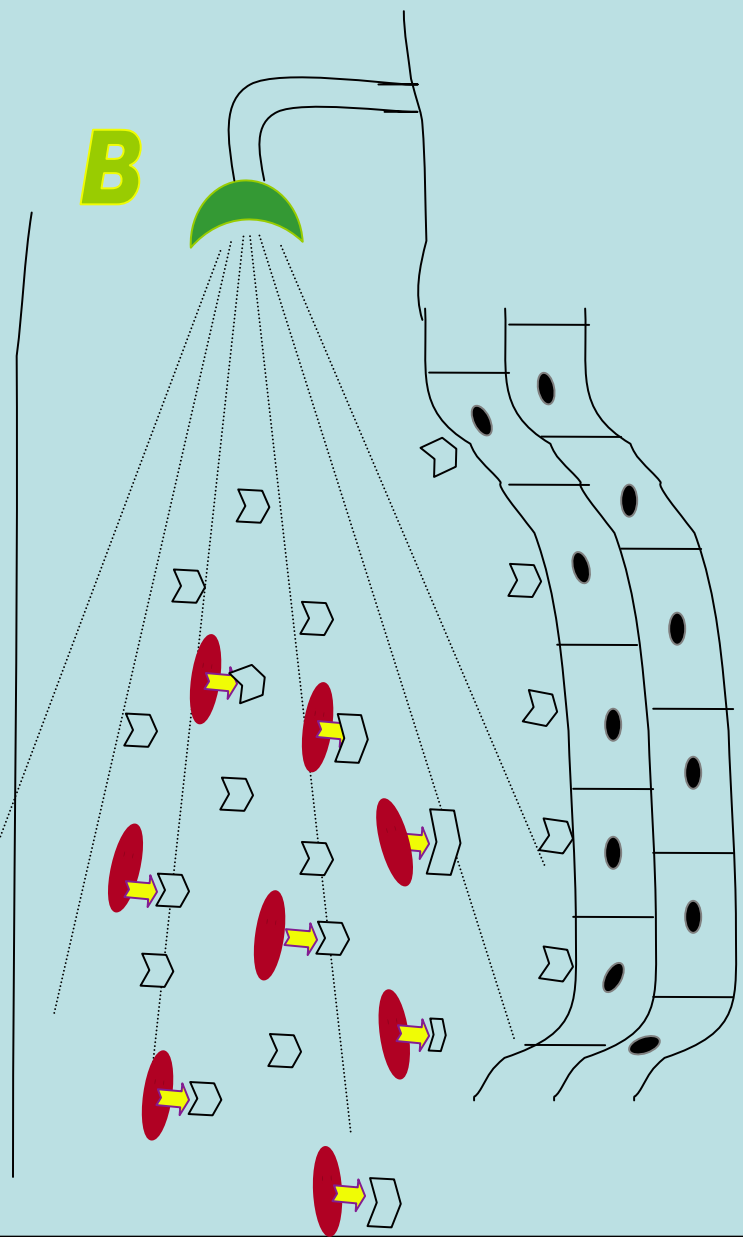


Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases

A

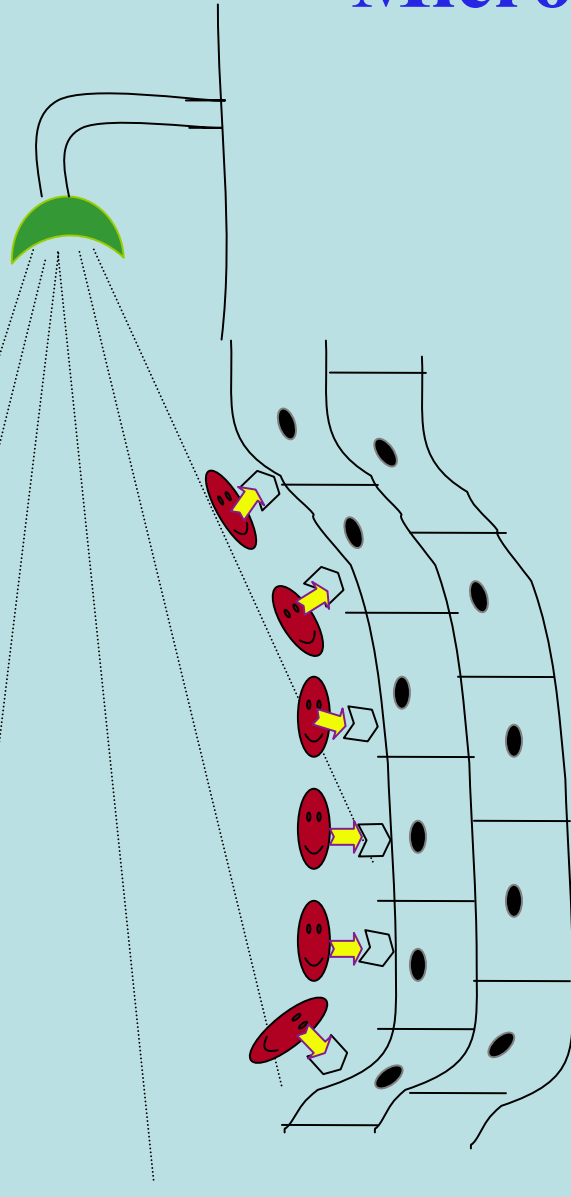


B

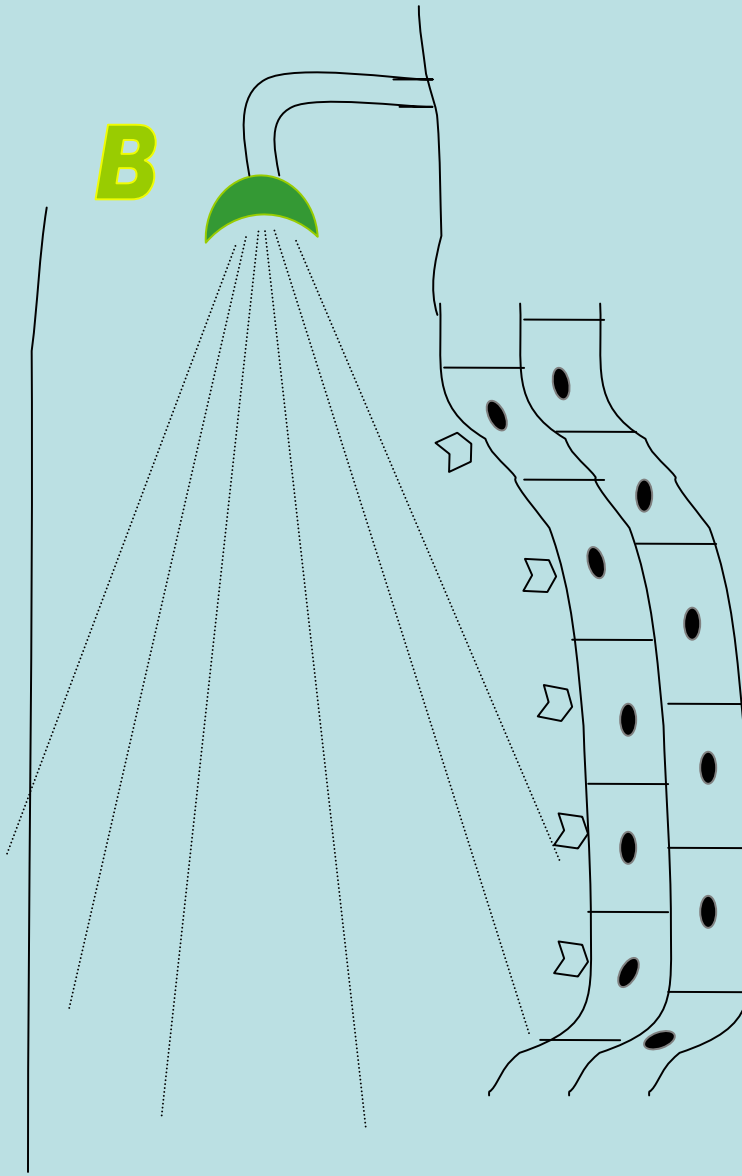


Toward Anti-Adhesion Therapy for Microbial Diseases

A



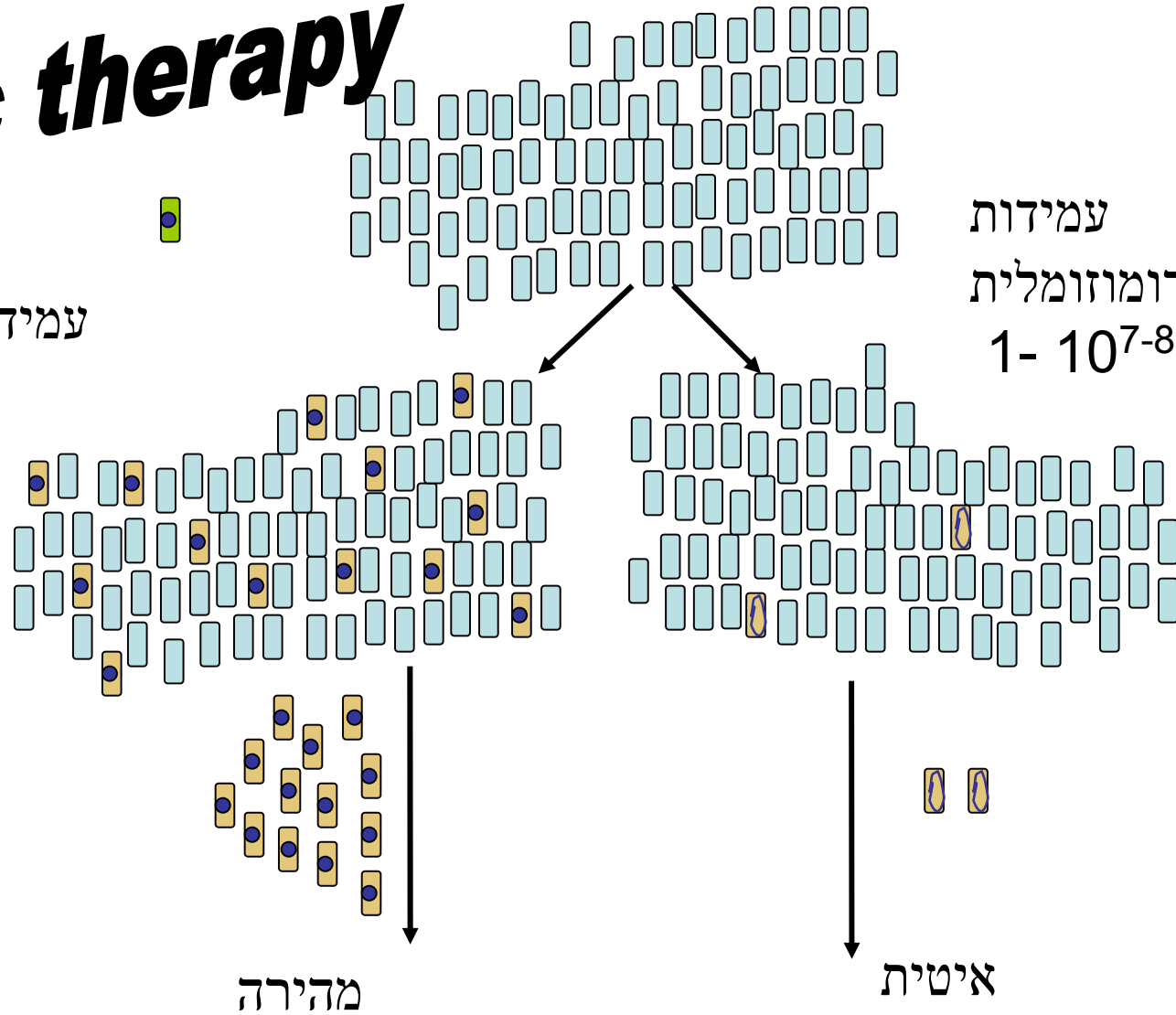
B



antibiotic therapy

עמידות פלסמידית
 $1 - 10^5$

עמידות
כרומוזומלית
 $1 - 10^{7-8}$

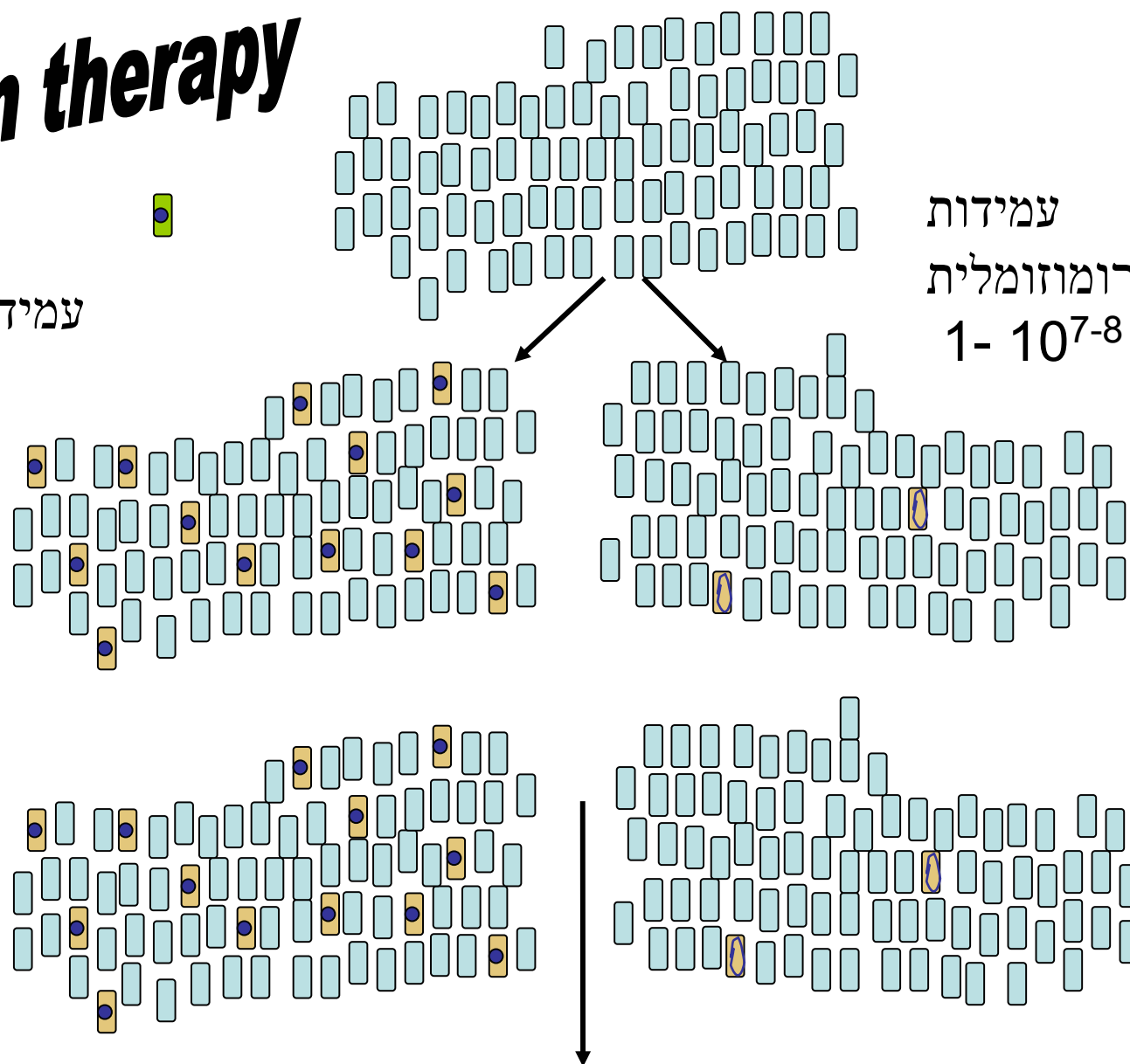


התפשטות של זנים יציבים מאחר ומופרשים רק זנים יציבים

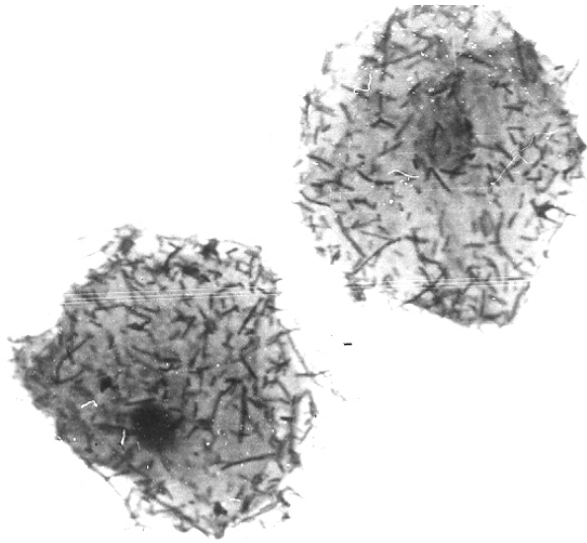
anti-adhesion therapy

עמידות פלסמידלית
 $1 - 10^5$

עמידות
כרומוזומלית
 $1 - 10^{7-8}$

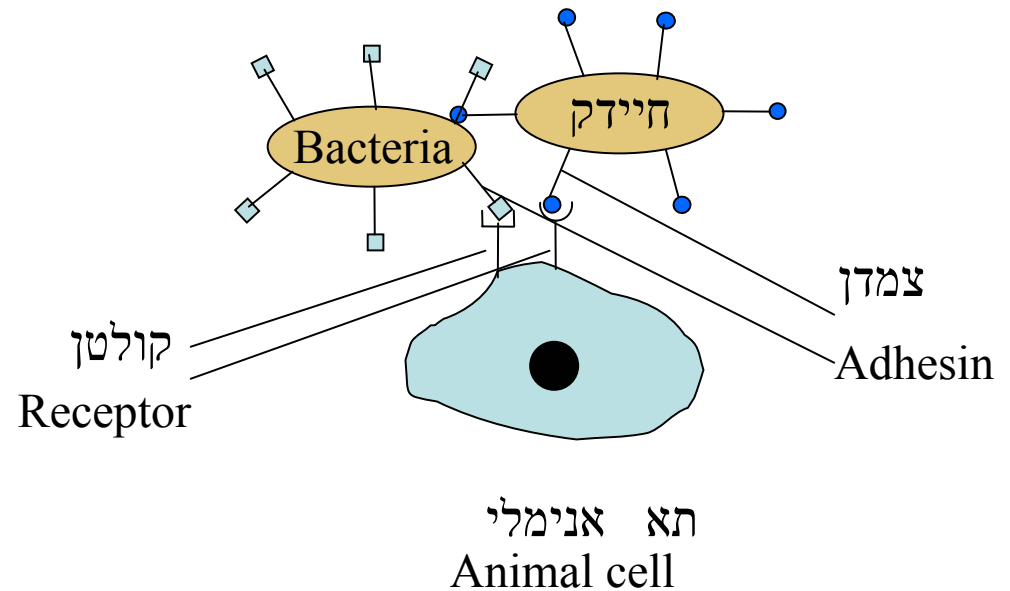


התפשטות מאוד איטית של זנים יציבים מאחר והללו נמהלים באוכלוסיית הזנים הרגישים המופרשים יחד איתם



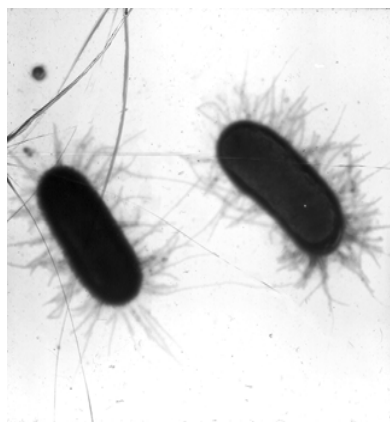
ההיצמדות היא תהליך ייחודי, ספציפי
המתרחש עקב הכרה והתקשרות בין צמדן חיידקי
לקולטן תואם על התא האנימלי

בדרך כלל לכל פתוגן או קבוצה
של פתוגנים יש צמדן ייחודי
לקולטן תואם



במהלך השנים התברר כי המנגנונים השונים של היצמדות חיידקים מבוססים על התקשרות לקטין, צמדן, על שטח החיידק לסוכר מסוים, קולטן, על שטח פני התאים האנימליים

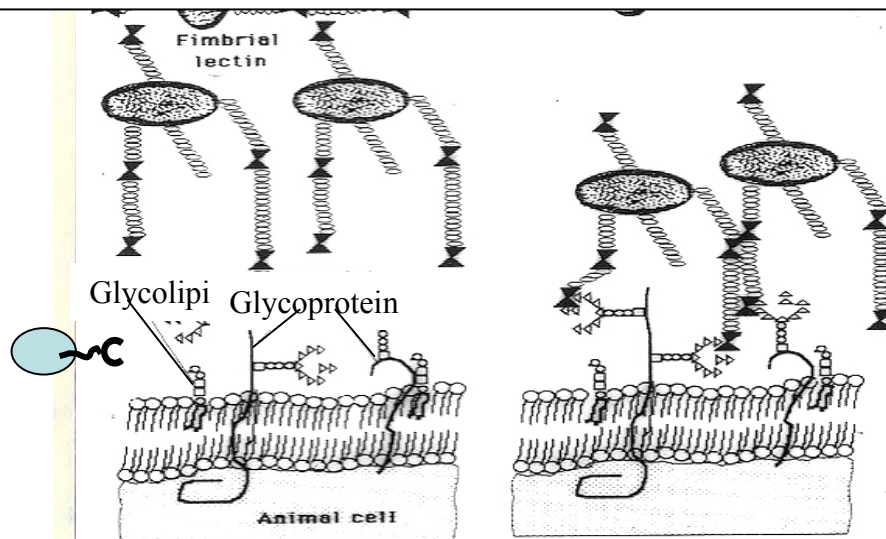
הלקטין במקרים רבים בעיקר בחיידקים גרם-שליליים נמצא כאחד המרכיבים בקצה של שנקשרים לסוכר fimbria or Pili מבנה היוצא משטח החיידק ונקרא פילי או פימבריה שמוצג כגליקופרוטאין או גליקוליפיד בממברנה של תאי המאכסן.



BACTERIAL ADHERENCE TO CELL SURFACE SUGARS

חיכוי

Glycomimetic drug



Inhibitors of carbohydrate-specific adhesion prevent bacterial infection in vivo

Pathogen	Animal and site	Inhibitor
<i>E. coli</i> type 1	Mouse UT Mouse GIT	Me α Man* Mannose
<i>E. coli</i> P	Mouse UT Monkey UT	Anti-Man antibody Globotetraose
<i>E. coli</i> K99	Monkey UT Calf GIT	Gal α (1-4)Gal β OMe Glycopeptides
<i>C. jejuni</i> <i>H. pylori</i>	Mouse GIT Piglet GIT Monkey GIT	Fuc-oligos Sia3'LacNAc Sia3'Lac
<i>K. pneumoniae</i> type 1	Rat UT	Me α Man
<i>Shigella flexneri</i> type 1	Guinea pig eye	Mannose
<i>S. pneumoniae</i>	Mouse lungs Rabbit lungs	GlcNAc Lacto-N-neotetraose (Sia3'Lac)

UT, Urinary tract; GIT, gastrointestinal tract.

HELICOBACTER Volume 8 •Number 4 •2003

Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection Using a Novel Antiadhesion Compound (3sialyllactose sodium salt).A Double blind,Placebo-Controlled Clinical Study

F.Parente,C.Cucino,A.Anderloni,G.Grandinetti and G.Bianchi Porro

Department of Gastroenterology,L.Sacco University Hospital,Milan,Italy

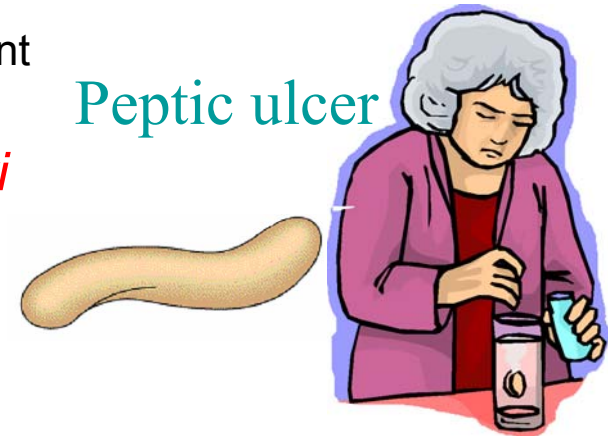
17 received 3 α SL 10 g/day,22 were treated with 3 'SL 20 g/day and 21 were given placebo.

No serious adverse events

No patients became UBT negative (<4) during or after treatment

Conclusions.Antiadhesive therapy was safe and well tolerated but **did not suppress or cure *H.pylori* colonization in humans.**

Peptic ulcer



The efficacy of oligosaccharide Sia3'Lac which inhibit sialic acid specific adhesin of H. pylori in protecting monkeys against infections by the bacteria

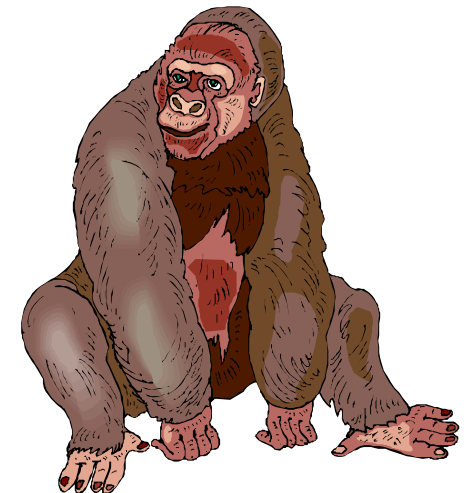
Myrose et al, Gastroenterology, 1999

Six monkeys Sia3'Lac only 3xdailyx2months

Two monkeys cured (+suppression of gastritis)

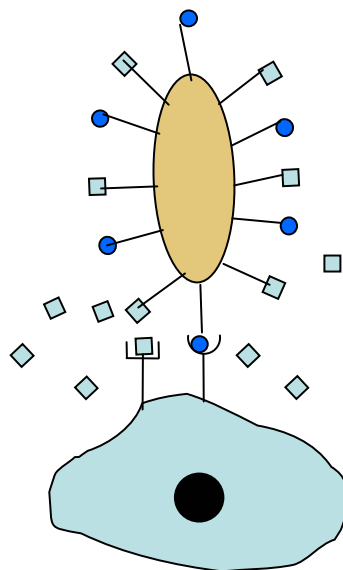
One transiently cured (symptoms reappeared)

Three remained persistently colonized



ריבוי צמדנים שפתוגן מסוים מייצר

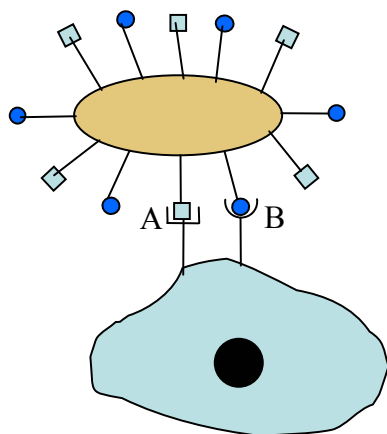
בעיה עיקרית



יש צורך להשתמש במספר מעכבי היצמדות

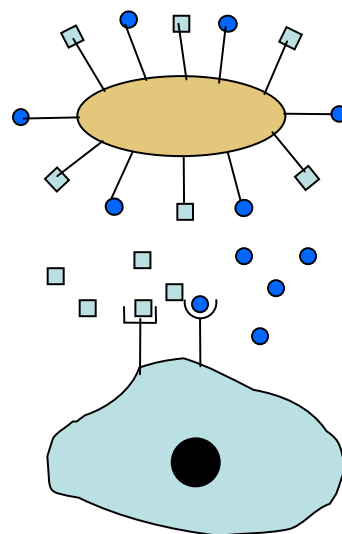
או

שימוש במעכב לצמדן אחד יותר
חיידקים צמודים בתיווך צמדן שני



הצמדות מתווכת ע"י שני צמדנים
ייחודיים לשני קולטנים תואמים

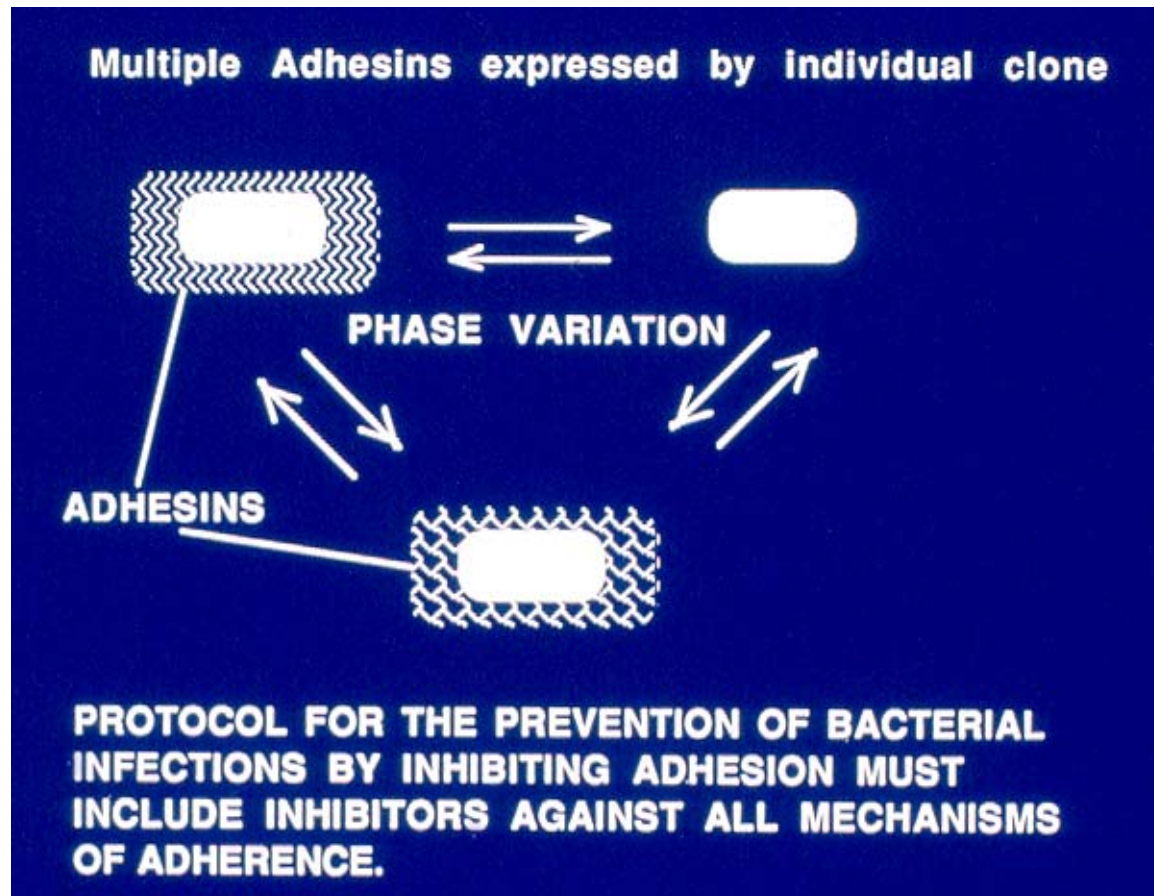
שני הצמדנים צריכים להיות
מעוכבים להשיג הצלחה בסילוק
החיידקים



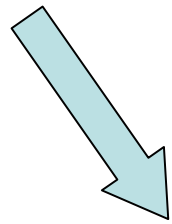
מעכב אחד עם טווח פעולה
רחב

Multiple adhesins that requires
a mixture of inhibitors

& undergo phase variation in their expression



הצורה הספירלית של חיידקי פילורי מסוגלת להציג לפחות
שישה צמדנים שונים תואמים לשישה קולטנים.



Major?

Sialic acid
(silyllactose)
specific adhesin

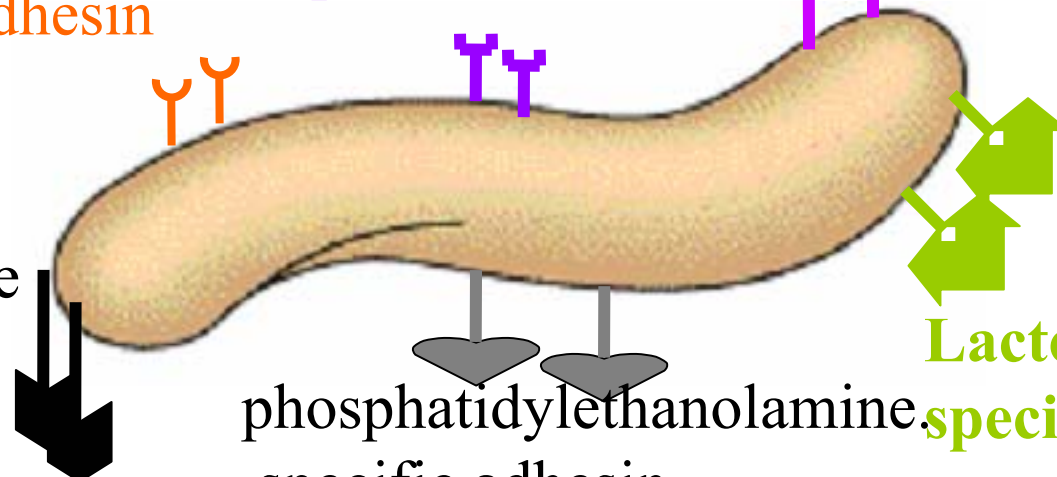
Sulfated
glycosaminoglycan
specific adhesin

Lewis b antigen
specific adhesin

Sulfatide
specific
adhesin

phosphatidylethanolamine
specific adhesin

Lactosylceramide
specific adhesin



מעכבי הצמדות מיקרואורגניזמים המצויים במזון או משקה שנצרכים באופן
שוטף עם טווח פעולה רחב כנגד מספר צמדנים

Best anti adhesion agent is the one found in normal diets
e.g. food and drinks and exhibit broad spectrum activity
against multiple adhesins



Cranberry juice

משקה חמוציות שמופק מאוכמניות



זדהתחיל כסיפורי סבתא" 1914.....

ולאחר כך

עם תצפיות קליניות

ולאז

במחקר מעמיק מעבדתי ללא נמצא מרכיב שהורג חיידקים זמוי' אנתוביותיקה

Moen, 1962; Sternlies, 1963; Papas et al, 1966

Boddel & Kass et al, 1959

Sobota, 1984; Scmidth etal 1988
Zafriri et al 1989; Ofek et al, 1991

לשתיה

Cranberry juice cocktail



Mashing

סחיטה

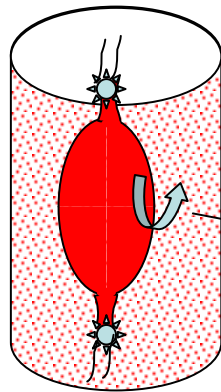
1:27 water
+Fructose

Concetrated juice

מרוכז

מוצקים 50%

Dialysis extract



מכלל המוצקים יש פעילות 1%-2%
(אנתי צמדנית (אבקה

מוצקים לא פעילים
99%-98%



NDM

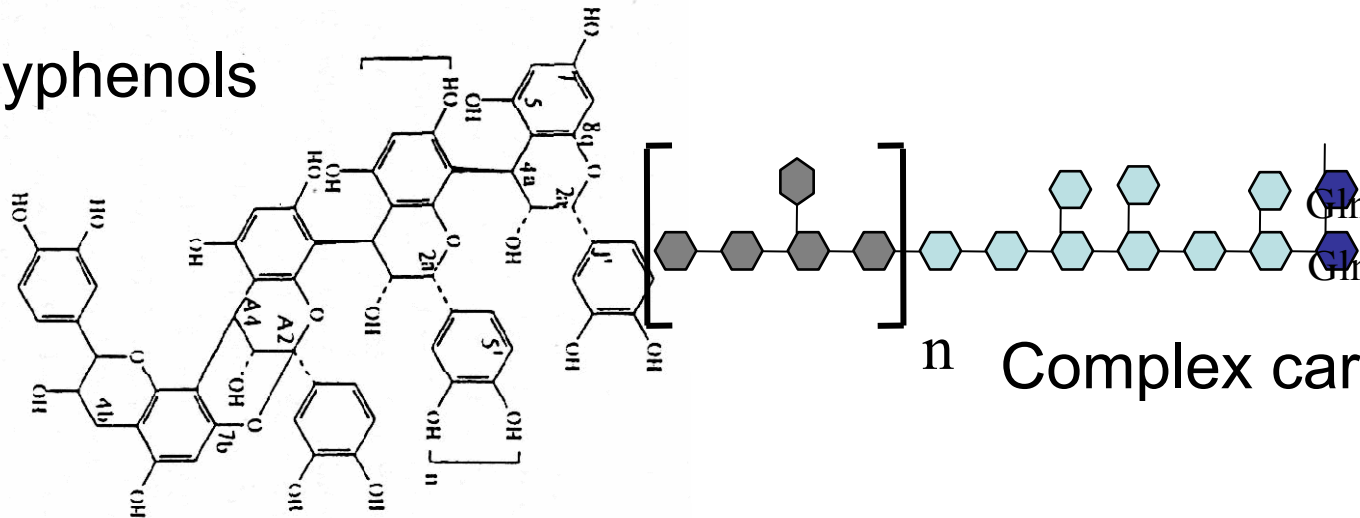
(Non Dialyzable Material)



הפרקציה כפי הנראה מכילה תערובת של לפחות שני מרכיבים כאשר אחד מהם הוא קרבוהידרט. והשני שייך למשפחת פנולים מורכבים.

שני המרכיבים או אחד מהם מכילים שיירים שנקשרים לאתר מטרה מוליקולרי הקיים בעיקר (או אך ורק) בחלבונים מיקרוביאליים וע"י כך מעכב(ים) פעילות ביאולוגית של החלבון

Polyphenols



Complex carbohydrates

NDM

נבדקה על מספר פתוגנים

הפעילות האנטי צמדי

Escherichia coli

Oral bacteria

Helicobacter pylori

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumonia

Heamophilus influenza

Influenza virus

כל אחד מהפתוגנים שנבדקו מייצר מספר צמדנים שכל אחד מהם ייחודי לקולטן תואם

NDM

מעכב מספר לא מבוטל שלהם אבל לא את כולם

פעילות האנטי צמדנית של מרכיבי מיץ האוכמניות היא בעלת טווח פעולה רחב אבל לא אוניברסאלית

מבחן היצמדות חידקי הליקובקטר לתאי ריקמה או ריר קיבתי אנושי בפלטות של 96 בארות

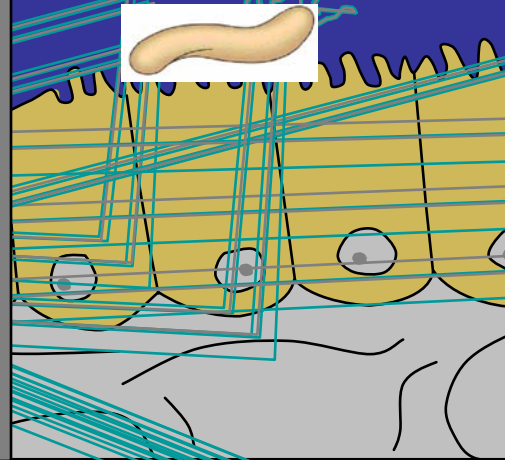
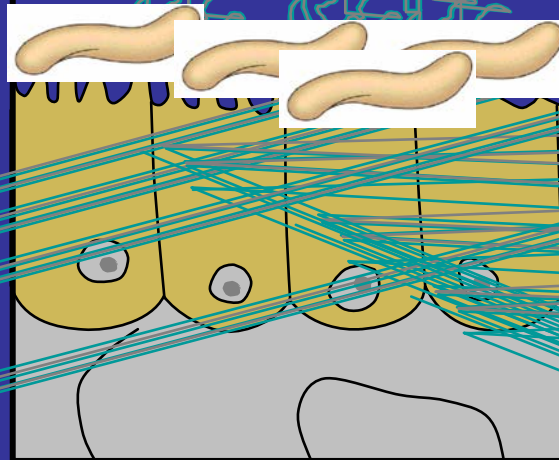
Burger et al, FEMS, 2000

Shmuely et al, DMID, 50:231,2004

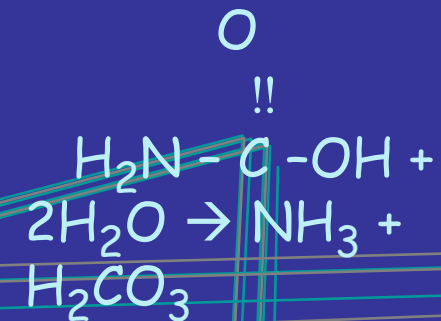
Peptic ulcer



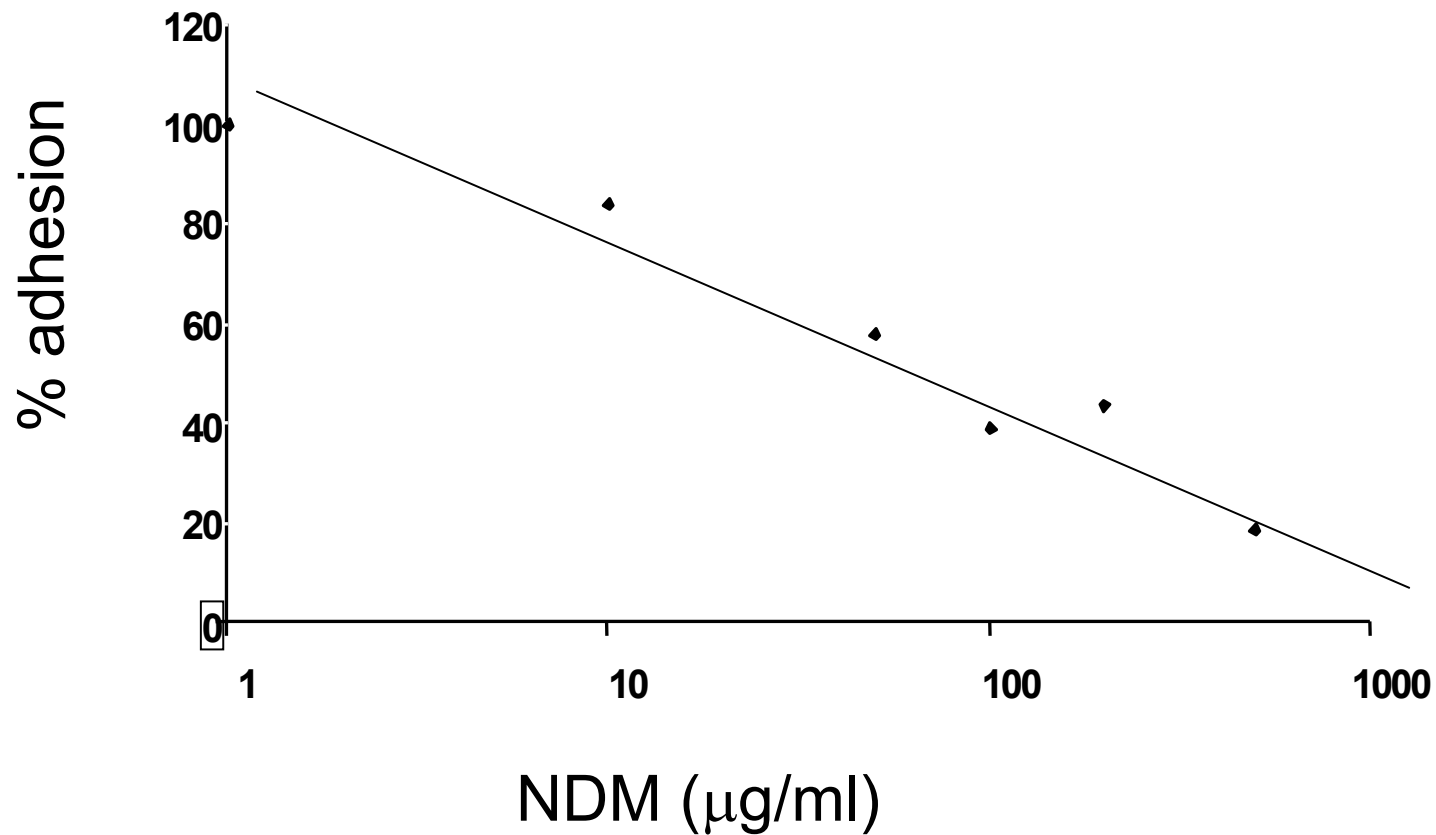
+Cranberry NDM



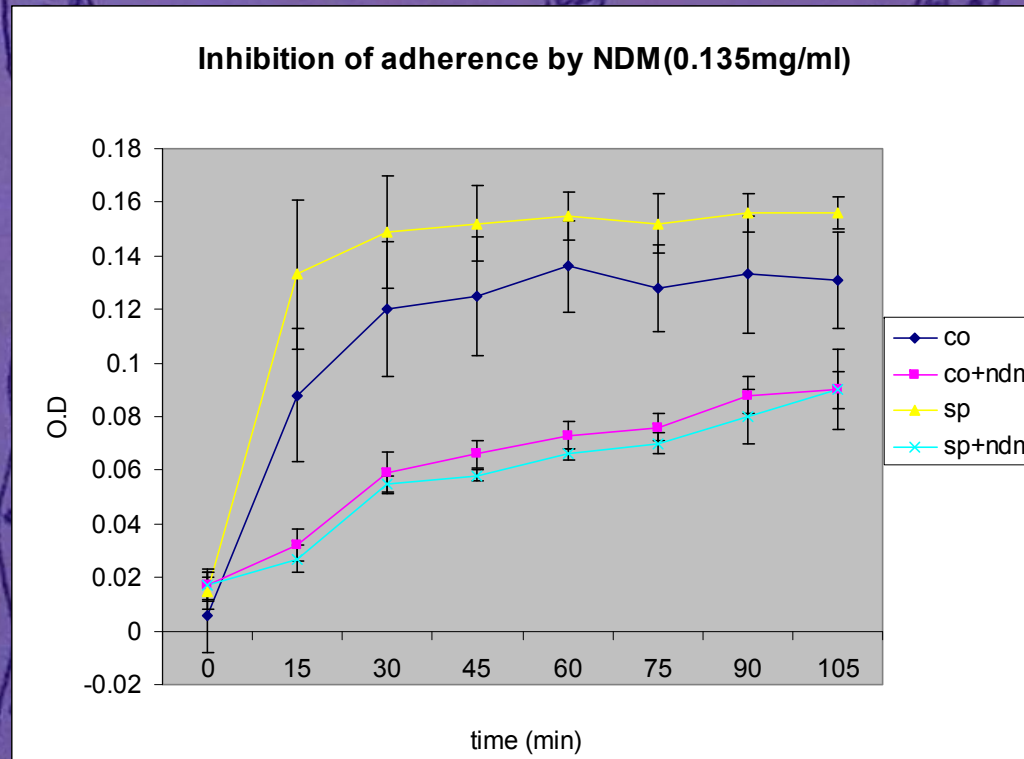
Adhesion is estimated
By the urea/urease assay



Inhibition of *H. pylori* #17874 binding to HT-29 human gastric cell line by NDM



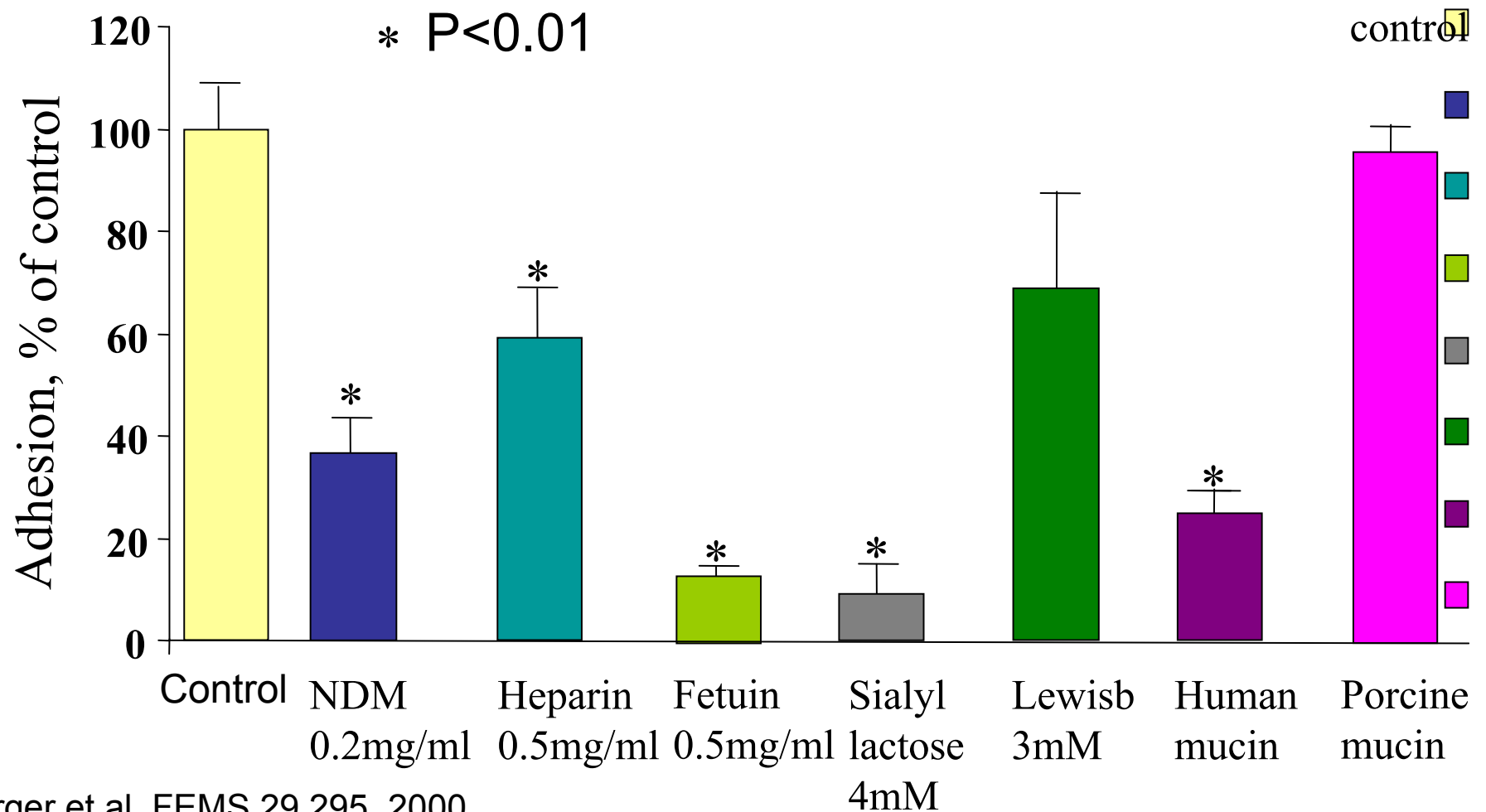
עיכוב ההצמדות של חיידקי H. Pylori עפ"י צורתם המורפולוגית ע"י NDM.



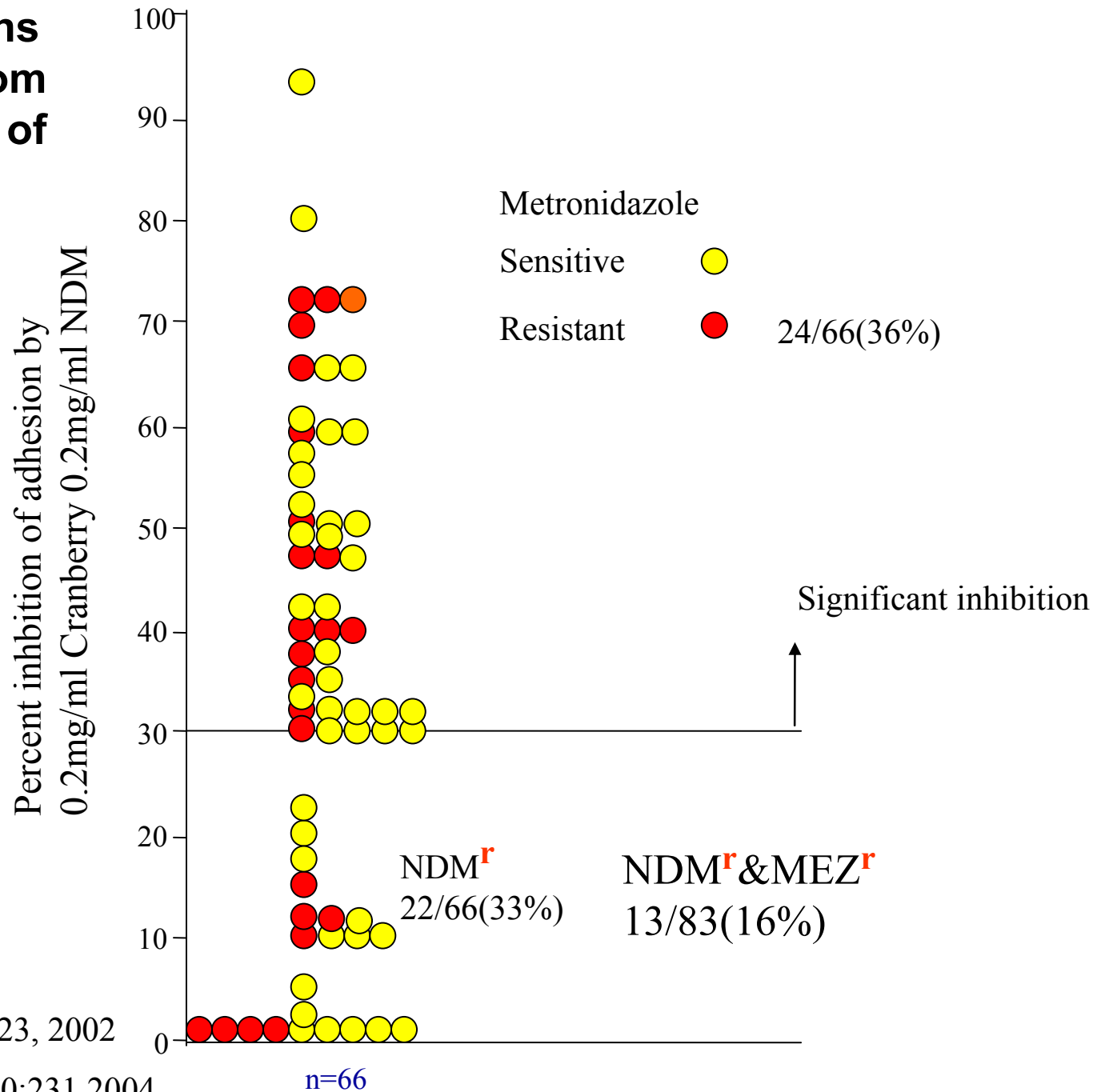
תרשים מס' 3: עיכוב ההצמדות של חיידקי (sp) H. pylori -ספירל, co-קוקואידי), ע"י NDM בריכוז (סופי) 0.135mg/ml

עיכוב ההצמדות של חיידקי H. Pylori עפ"י
ע"י NDM.

ומעכבים סוכרים לתאי קיבה בתרבית HT-25



66 H.pylori strains were isolated from gastric biopsies of patients.

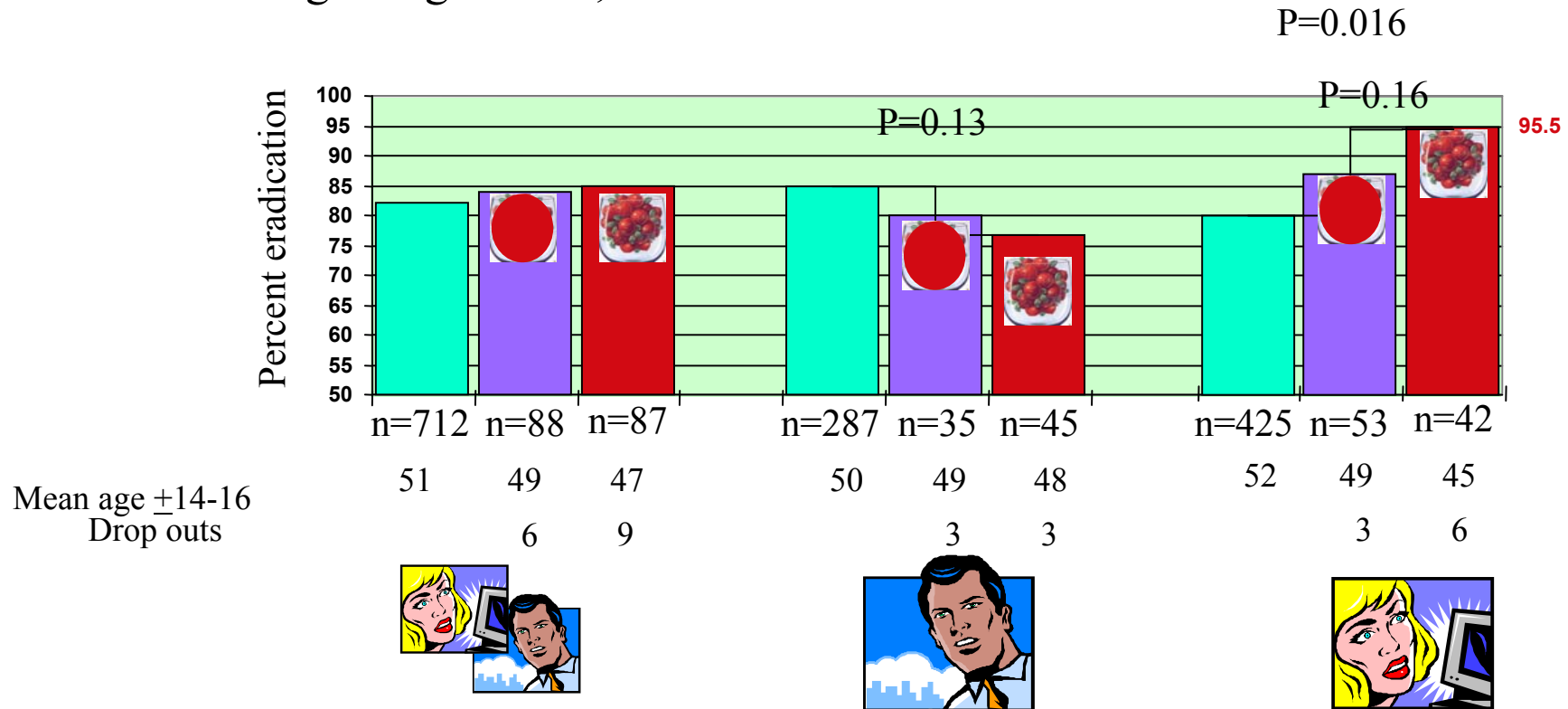


Samra et al, JAC, 49:1023, 2002


Shmueli et al, DMID, 50:231,2004

Eradication of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy and cranberry consumption

Age range 18-75, Eradication: <math><3.5\text{ 2}^{\text{nd}}\text{ UBT}</math>



 General Triple therapy (Omperazol+Amoxicillin+Chlarithromycin)

 Triple therapy + Cranberry or placebo beverage consumption: 333mlx2, dailyX1Wk



Helicobacter team

Sackler Medical School, TelAviv University

Helicobacter Research Center

Rabin Medical Center, Campus Belinson

Jacob Yahav

Haim Shmueli

Zmira Samra

Yaron Niv



Graduate Students

Burger Ora

Yardena mazoz

Michal Hamburgar

Technion Dep food engl late.
Itzhak Neeman

Adhesion Research center

Campus Ramat Aviv

Itzhak Ofek

Erwin Weiss

Ariella Mattetiahu

