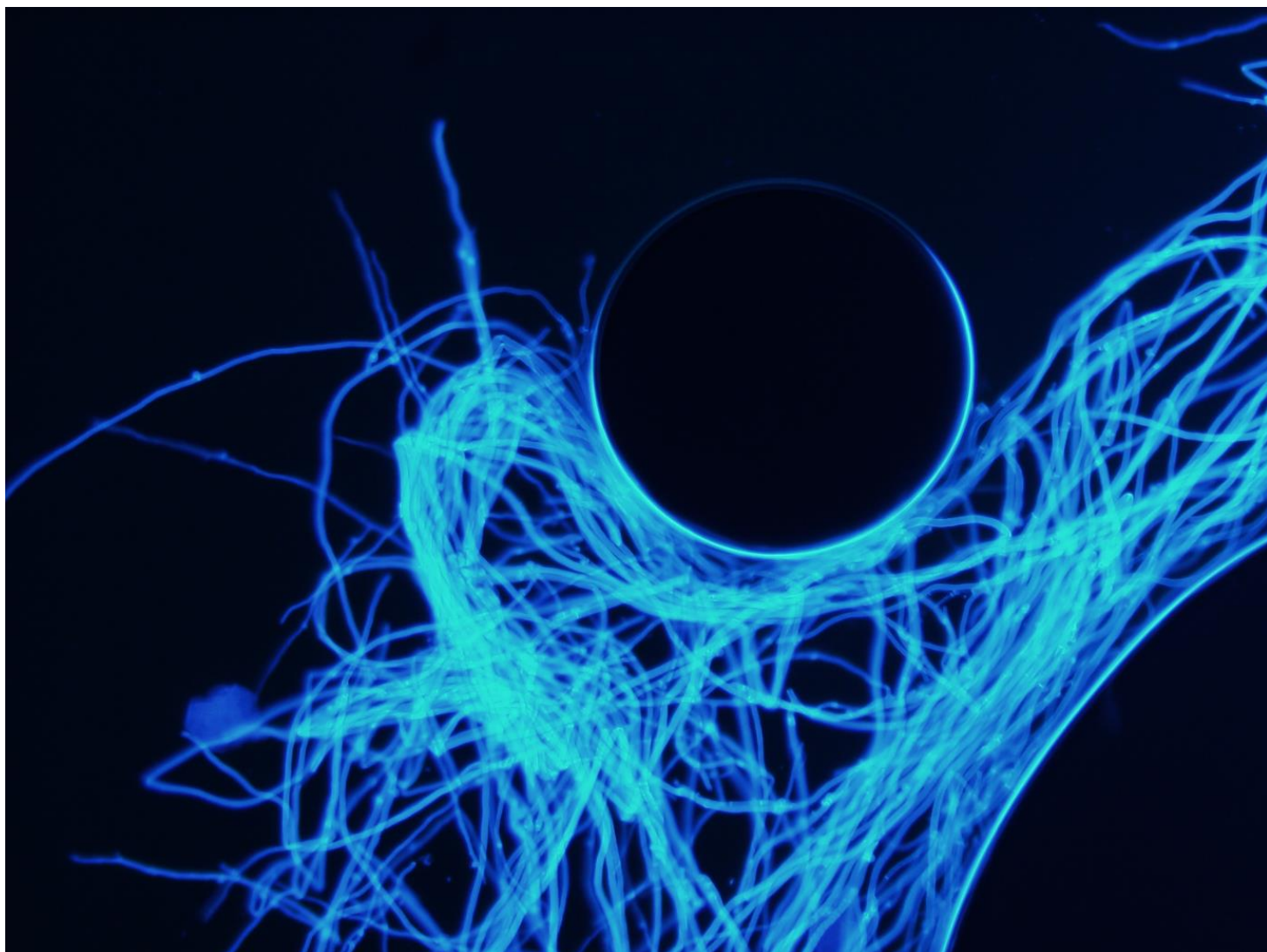


MIKROBIOLOG.SI



Letnik 2, številka 2

Avgust 2022



Glasillo Slovenskega mikrobiološkega društva

ISSN 2784-4463

Odgovorna urednica

dr. Marjanca Starčič Erjavec

Glavna urednica

dr. Polonca Štefanič

Uredniški odbor

dr. Tomaž Accetto

dr. Darja Barlič Maganja

dr. Polona Kogovšek

dr. Urška Kuhar

dr. Hrvoje Petković

dr. Marjanca Starčič Erjavec

dr. Polonca Štefanič

dr. Valerija Tkalec

Rok Tomazin

Lektoriranje

Rok Dovjak

Oblikovna zasnova

dr. Polonca Štefanič

Grafična priprava

Anja Erbežnik

Revija je brezplačna in izhaja 3 x letno

Spletna revija se nahaja v obliki pdf dokumenta na spletni strani SMD:

www.smd.si

Brez pisnega dovoljenja izdajatelja so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna objava, predelava ali druga uporaba tega avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnemkoli obsegu ali postopku.

Prispevke pošiljajte na naslov

polonca.stefanic@bf.uni-lj.si

Naslovnica

Hife navadne cepilistke (Schizophyllum commune), pobarvane z barvilom kalkofluor belim (fluorescentni mikroskop, 100 x povečava), objemajo zračni mehurček. Avtorica: Polona Zalar.

Raziskovalne skupine v svetu SARS-CoV-2 in COVID-19

<i>Fizikalna virologija in COVID-19</i>	3
<i>Spremljanje različic SARS-CoV-2 v Sloveniji</i>	5
<i>Epidemiologija odpadnih voda: sledenje trendom SARS-CoV-2 in različicam virusa v odpadni vodi iz slovenskih čistilnih naprav</i>	7
<i>Ocena intenzivnosti stika z uporabo prstnega odtisa radijskega okolja mobilnega telefona</i>	9
<i>Omejevanje epidemij v preteklosti</i>	11
<i>Učinkovitost mobilne aplikacije #OstaniZdrav in možnosti za njeno nadgradnjo ter bibliografska analiza objav na temo COVID-19</i>	13

Strokovni članek

<i>Razvoj novih zaviralcev bakterijskih topoizomeraz, učinkovitih proti večkratno odpornim bakterijam</i>	
Martina Hrast, Maja Kokot, Nikola Minovski, Irena Zdovc, Marko Anderluh	15

Mikrobiološki dogodki

<i>2. FEMS-ova konferenca o mikrobiologiji, 30. 6.-2. 7. 2022, Beograd, Srbija</i>	
Peter Raspor, Marjanca Starčič Erjavec	23

Iskrice v svetu mikrobiologije

<i>Mikropesem : Peter Raspor</i>	26
<i>Mikrobiologija v sliki</i>	28

Pred vami je druga številka drugega letnika glasila Slovenskega mikrobiološkega društva, Mikrobiolog.si, glasila, katerega namen je, da mikrobiologi drug drugemu predstavimo in približamo svoje delo.

V tej številki, drugi v letu 2022, nadaljujemo predstavitev posameznih prispevkov na dogodku Raziskovalni programi se predstavijo 2021, ki smo ga izvedli na daljavo v novembru 2021. Takrat so namreč raziskovalni programi s področja proučevanja virusa SARS-CoV-2 in bolezni COVID-19 s svojimi rezultati seznanili (širšo) strokovno javnost. V decembrski številki prvega letnika smo tako že objavili povzetke prispevkov iz sekcij Družbeno-pravni vidiki COVID-19, Diagnostika SARS-CoV-2 in Klinični vidiki COVID-19, v prvi številki leta 2022 prispevke iz obeh delov sekcije Pristopi k zdravljenju COVID-19, v tej številki pa objavljamo prispevke iz sekcije Epidemiologija COVID-19. Zasledili pa boste lahko tudi zelo zanimiv strokovni članek na temo razvoja novih zaviralcev bakterijskih topoizomeraz, učinkovitih proti večkratno odpornim bakterijam. V rubriki Mikrobiološki dogodek si lahko preberete povzetek dogajanja na 2. FEMS-ovi konferenci o mikrobiologiji, ki je potekala od 30. 6. do 2. 7. 2022 v Beogradu. Seveda pa smo za vas pripravili tudi Iskrice in pesem prof. Rasporja.

V upanju, da si boste z veseljem prebrali to številko in tudi pripravili prispevke za naslednjo, vas prav lepo pozdravljam in vam želim lepo jesen.



Raziskovalne skupine v svetu SARS-CoV-2 in COVID-19

Fizikalna virologija in COVID-19

Program: Biofizika polimerov, membran, gelov, koloidov in celic

Vodja: Primož Ziherl

Člani: **Anže Božič^{1*}**, Matej Kanduč¹, Horacio Guzman¹, Rudolf Podgornik²

¹Institut Jožef Stefan

²Kitajska akademija znanosti (CAS)

Ključne besede: fizikalna virologija, SARS-CoV-2, aerosol, kapljični prenos, relativna vlažnost.

* prispevek predstavili na dogodku »Raziskovalni programi COVID-19 se predstavijo 2022«, predstavitve dostopne na SMD strani

Člani programa »Biofizika polimerov, membran, gelov, koloidov in celic« so na področju raziskav, povezanih s pandemijo COVID-19, prispevali zlasti z dveh vidikov fizikalne virologije. Prvi se nanaša na kapljični in aerosolni prenos bolezni, značilen za virus SARS-CoV-2. Razumevanje širjenja aerosola ter preživetja virusa v njem je pomembno za razumevanje ter preprečevanje širjenja okužb.

Člani našega programa so napisali obširen pregledni članek, ki je v luči vpliva relativne vlažnosti zraka povzel najpomembnejše fizikalne lastnosti respiratornih kapljic, njihove sestave, obstojnosti v zraku, načinov širjenja ter obstojnosti virusov v njih. Vzporedno s člankom so člani programa temo predstavili tudi širši slovenski javnosti, ob tem pa z vidika fizikalne virologije raziskovali tudi strukturo in

»Člani našega programa so napisali obširen pregledni članek, ki je v luči vpliva relativne vlažnosti zraka povzel najpomembnejše fizikalne lastnosti respiratornih kapljic, njihove sestave, obstojnosti v zraku, načinov širjenja ter obstojnosti virusov v njih.«

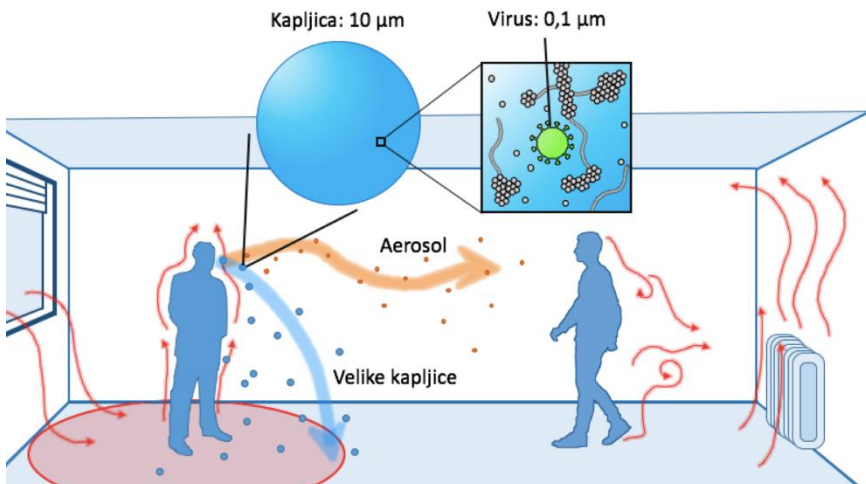
lastnosti koničnega proteina virusa SARS-CoV-2. Pokazali so, da razmeroma kratka zaporedja aminokislin igrajo ključno vlogo pri

mehanski stabilnosti virusa med procesom prepoznavanja celic. Ugotovili so tudi, da na proces vezave virusa na celice gostitelja vplivajo različne konformacije koničnih proteinov. Člani programa so razvili tudi metodo, ki omogoča analizo prednosti in slabosti raznovrstnih zaporedij virusne RNA in sekundarnih struktur znotraj virusov, ki pripomorejo k boljšemu razumevanju pakiranja RNA v virus. S poenostavljenim modelom virusa SARS-CoV-2 so člani programa raziskali tudi okoljske vplive na elektrostatično interakcijo med virusom in nabito nitjo elektreta, kakršne najdemo v naelektrenem sloju zaščitnih mask tipa FFP2.

»S poenostavljenim modelom virusa SARS-CoV-2 so člani programa raziskali tudi okoljske vplive na elektrostatično interakcijo med virusom in nabito nitjo elektreta, kakršne najdemo v naelektrenem sloju zaščitnih mask tipa FFP2.«

▼ Slika 1: Kapljično in aerosolno širjenje respiratornih kapljic.

Velikost respiratornih kapljic vpliva na to, ali se bodo posedle hitro (kapljično širjenje) ali pa se bodo v zraku obdržale daljši čas (aerosolno širjenje). Na velikost kapljic pomembno vpliva relativna vlažnost, na širjenje aerosola pa tudi različni zračni tokovi v prostoru.



Raziskovalne skupine v svetu SARS-CoV-2 in COVID-19

Spremljanje različic SARS-CoV-2 v Sloveniji

Program: Črevesna mikrobiota - vloga v zdravju in pri boleznih

Vodja: Maja Rupnik

Člani: Janežič Sandra, **Mahnič Aleksander***, Peterka Matjaž
Bezeljak Urban, Hudej Rosana, Hedžet Stina (MR), Mlakar
Sabina, Vrabič Tanja

NLZOH, COBIK

Ključne besede: Različice SARS-CoV-2, genomsko sekvenciranje, epidemiologija

* prispevek predstavili na dogodku »Raziskovalni programi COVID-19 se predstavijo 2022«, predstavitev dostopne na SMD strani

Raziskave v okviru programa so usmerjene v različne vidike študije črevesne mikrobiote. V začetku epidemije smo del sredstev preusmerili v raziskave genoma SARS-CoV-2, saj imamo zaradi področja dela dobro razvite metode sekvenciranja in analize podatkov. V okviru povečanega obsega za raziskave na področju COVID-19 program ni dobil odobrenih sredstev.

Prve virusne genome smo analizirali že aprila 2020, približno 2 meseca po prvem prijavljenem primeru v Sloveniji. Kasneje je bilo sekvenciranje in spremljanje različic urejeno na nacionalni ravni, pri čemer je bil NLZOH določen kot koordinator tega področja. V sekvenciranje vključujemo vsaj 10 % naključno izbranih pozitivnih vzorcev SARS-CoV-2 iz sedmih izpostav NLZOH po Sloveniji. Dodatno sekvenciramo tudi tarčne vzorce, ki so zanimivi z epidemiološkega

vidika. V prvih desetih mesecih smo na NLZOH skupno sekvencirali 17.418 vzorcev in določili 98 različic, medtem ko je bilo v sklopu nacionalne strategije na GISAIID v istem obdobju objavljenih več kot 30.000 genomskih sekvenc. V Sloveniji so se izmenjale tri prevladujoče različice, B.1.258.17, alfa in delta (slika 1). Med prevlado različice B.1.258.17 smo v manjšem deležu lahko zaznali tudi številne druge različice, s širjenjem različice alfa in delta pa se je pestrost virusne populacije močno zmanjšala oz. drugih linij nismo več zaznali.



Slika 1: Deležna zastopanost različic virusa SARS-CoV-2 v Sloveniji v prvih 10 mesecih epidemije.

Raziskovalne skupine v svetu SARS-CoV-2 in COVID-19

Epidemiologija odpadnih voda: sledenje trendom SARS-CoV-2 in različicam virusa v odpadni vodi iz slovenskih čistilnih naprav

Program: Okoljska in aplikativna virologija: virusi, prijatelji in sovražniki

Vodja: Jana Žel, Ion Gutierrez-Aguirre

Člani: David Dobnik, Arijana Filipić, Ion Gutierrez-Aguirre, Mojca Janc, Polona Kogovšek, Nejc Košir, **Denis Kutnjak***, Tadeja Lukežič, Stephen Minger Lewis, Anja Pecman, Magda Tušek Žnidarič

Nacionalni inštitut za biologijo

Ključne besede: SARS-CoV-2, odpadna voda, epidemiologija odpadnih voda, različice SARS-CoV-2

* prispevek predstavili na dogodku »Raziskovalni programi COVID-19 se predstavijo 2022«, predstavitev dostopne na SMD strani

Epidemiologija odpadnih voda omogoča spremljanje prisotnosti in širjenja virusov v populaciji ljudi na določenem območju. Naše strokovno znanje in izkušnje na tem področju temeljijo predvsem na raziskavah človeških in rastlinskih patogenih mikrobov v odpadnih vodah ter določanju viroma odpadnih voda. Z začetkom pandemije COVID-19, marca 2020, pa smo svoje izkušnje o virusih v vodi razširili na zaznavanje spreminjajočega se gibanja koncentracije SARS-CoV-2 v vzorcih odpadnih voda. Razvili in optimizirali smo metode za učinkovito koncentriranje virusov ter kvantifikacijo z molekularnimi metodami, ki omogočajo tako

spremljanje pospešenega in upočasnjene širjenja SARS-CoV-2 kot tudi preverbo učinkovitosti sprejetih ukrepov. Z uporabo visokozmogljivega sekvenciranja ter bioinformacijskih analiz odpadnih voda sledimo tudi prisotnosti in deležem mutacij, ki so značilne za posamezne različice SARS-CoV-2. Z analizo enega vzorca odpadne vode pridobimo širšo sliko o deležu skrb vzbujajočih različic na območni ravni. Izkušnje pri sledenju naraščajočega deleža različic v odpadnih vodah v letošnjem letu kažejo na dobro ujemanje podatkov, pridobljenih z analizo odpadnih voda, s kliničnimi podatki.

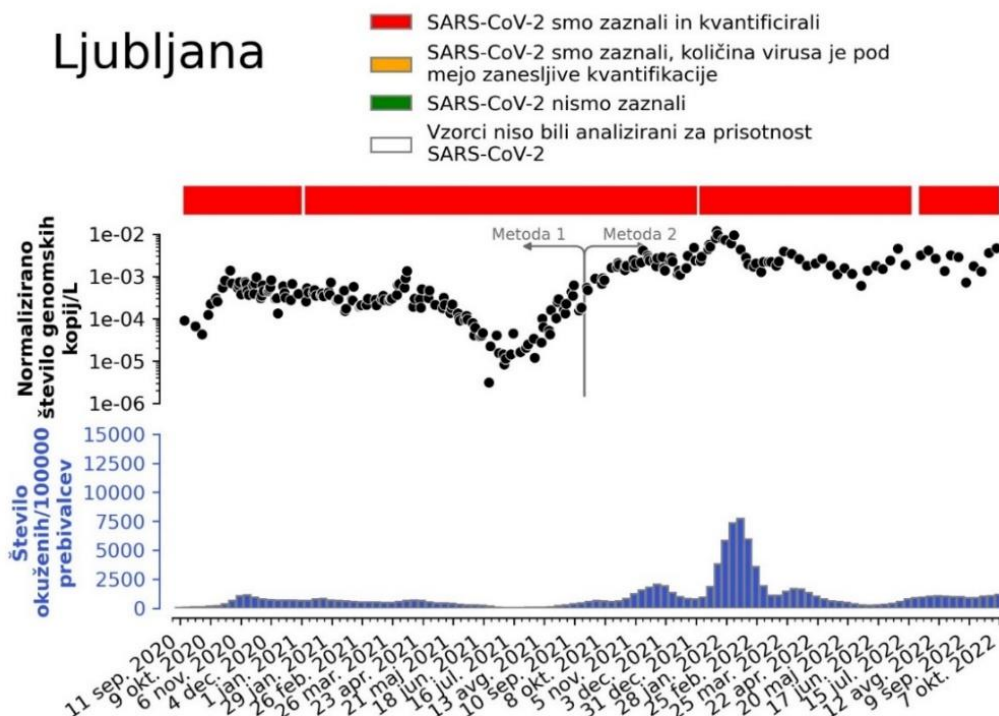
V času izvajanja monitoringa smo sodelovali v mednarodni medlaboratorijski meroslovni primerjavi količine virusa SARS-CoV-2 in se vključili v iniciativo Umbrella study pod vodstvom Skupnega raziskovalnega središča Evropske komisije, ki je prepoznalo koristi monitoringa odpadnih voda in izdalo priporočilo o skupnem pristopu za vzpostavitev sistematičnega spremljanja virusa SARS-CoV-2 in njegovih različic v odpadnih vodah. Spremljanje odpadnih voda v Sloveniji je do zdaj obsegalo meritve na sedmih čistilnih napravah, eni šoli

ter enem domu starejših, s tem pa predstavlja komplementaren in neodvisen način spremljanja epidemije COVID-19 v Sloveniji. O rezultatih redno poročamo odločevalcem in jih javno objavljamo na spletnem portalu Sledilnik – COVID-19.

▼ Slika 1: Primer rezultatov spremljanja količine SARS-CoV-2 v odpadni vodi iz čistilne naprave Ljubljana.

SARS-CoV-2 smo v na grafu prikazanem obdobju zaznali in kvantificirali v vseh analiziranih vzorcih.

Ljubljana



Raziskovalne skupine v svetu SARS-CoV-2 in COVID-19

Ocena intenzivnosti stika z uporabo prstnega odtisa radijskega okolja mobilnega telefona

Program: Komunikacijska omrežja in storitve

Vodja: Mihael Mohorčič

Člani: Blaž Bertalanič, Klemen Bregar, Gregor Cerar, Carolina Fortuna, Ke Guan, Andrej Hrovat, Tomaž Javornik, Gorazd Kandus, Arsim Kelmendi, Roman Novak, Igor Ozimek, **Aleš Švigelj***, Halil Yetgin

Institut Jožef Stefan

Ključne besede: radijsko okolje, modeliranje stikov, ocena bližine

* prispevek predstavili na dogodku »Raziskovalni programi COVID-19 se predstavijo 2022«, predstavitev dostopna na SMD strani

Danes večina populacije uporablja brezžične naprave, kot so mobilni telefoni, pametne ure, brezžične zapestnice itd., ki po navadi predstavljajo osebno last. Zato jih lahko uporabimo za modeliranje človeških stikov, medsebojne bližine in mreženja ter posledično za nadgradnjo matematičnega modeliranja človeških stikov z empiričnimi podatki. Sodobne komunikacijske sisteme sestavlja vrsta različnih brezžičnih tehnologij in omrežij, infrastrukturnih in neinfrastrukturnih, javnih in zasebnih, na katere se povežejo oziroma jih z napravami zaznajo uporabniki. Skupna značilnost večine brezžičnih dostopnih točk je, da jih brezžične naprave zaznajo brez kakršnega koli posega v samo telekomunikacijsko infrastrukturo.

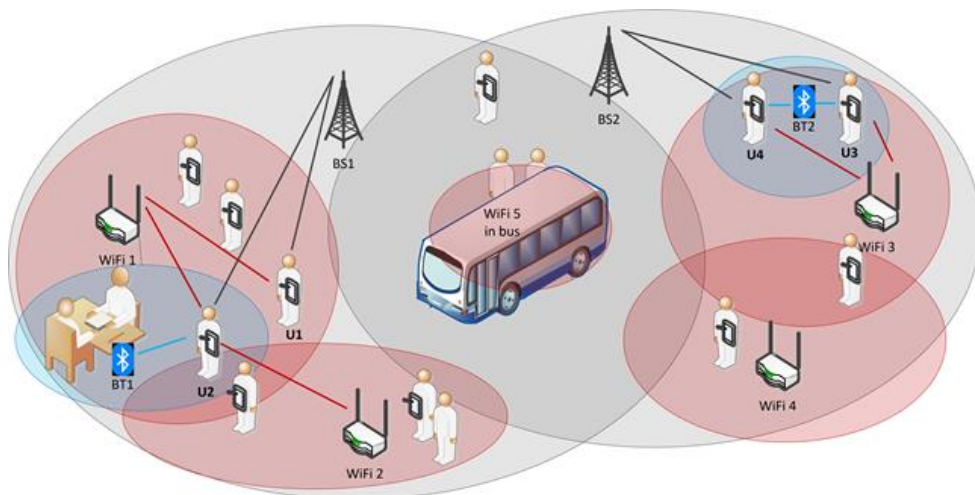
Tako uporabnik radijsko okolje spremlja s svojo napravo, pri čemer izkorišča ocenjene parametre radijskega kanala, da ustvari prstni odtis radijskega okolja. Uporabniki/radijske naprave, ki so blizu drug drugega, zaznajo podoben prstni odtis radijskega okolja. Tako se ukvarjamo z opredelitvijo intenzivnosti stika med osebami/napravami in raziskujemo inovativne metode za oceno njegove stopnje na podlagi prstnega odtisa radijskega okolja, ki jo je posnela uporabnikova naprava. Osredotočamo se na tehnologije, ki jih je možno spremljati z mobilnim telefonom, predvsem WiFi in BLE (nizkoenergijski bluetooth). Tehnologiji zaradi svojih radijskih lastnosti omogočata natančnejše ugotavljanje intenzivnosti stika. Novost in prednost našega k

uporabniku usmerjenega pristopa je, da je uporabnik tisti, ki spremlja radijsko okolje, in ne da uporabniku sledi infrastruktura (npr. omrežni operater, ponudnik spletnih storitev, Google ...). Metoda neposredno ne izda koordinat uporabnika, ampak oceni, koliko je uporabnik oddaljen od sosednjih sprejemnikov v »epidemiološkem« pogledu. Razvili smo mobilno aplikacijo za spremljanje radijskega okolja in pripadajoče zaledne storitve, kot so komunikacija z zbirko podatkov za shranjevanje meritev.

»Uporabniki/radijske naprave, ki so blizu drug drugega, zaznajo podoben prstni odtis radijskega okolja. Tako se ukvarjamo z opredelitvijo intenzivnosti stika med osebami/napravami in raziskujemo inovativne metode za oceno njegove stopnje na podlagi prstnega odtisa radijskega okolja, ki jo je posnela uporabnikova naprava.«

▼ Slika 1: Koncept ocene bližine na podlagi radijskega okolja.

Radijsko okolje uporabnikov U1 in U2 se le delno ujema, zato je intenzivnost stika nizka, medtem ko imata uporabnika U3 in U4 skoraj enako radijsko okolje, kar pomeni, da je intenzivnost stika visoka.



Raziskovalne skupine v svetu SARS-CoV-2 in COVID-19

Omejevanje epidemij v preteklosti

Program: Temeljne raziskave slovenske kulturne preteklosti

Vodja: Miha Preinfalk

Člani: **Katarina Keber***, Vanja Kočever, Matjaž Grahornik

Zgodovinski inštitut Milka Kosa, ZRC SAZU

Ključne besede: zgodovina epidemij, kuga, zapore meja, cepljenje

* prispevek predstavili na dogodku »Raziskovalni programi COVID-19 se predstavijo 2022«, predstavitev dostopne na SMD strani

O b pandemiji bolezni COVID-19 so v središče pozornosti tako raziskovalcev kot tudi zainteresirane javnosti spet prišle tudi pandemije in epidemije, ki so slovenski prostor prizadele v preteklih stoletjih. V ospredju so se znašla vprašanja o tem, kako so pretekle epidemije spreminjale demografsko podobo družbe, kako so vplivale na posamezne družbene segmente in kako so se jih takratne oblasti trudile omejiti. Dodatna vsebina raziskovalnega programa vključuje dve z zgodovino epidemij povezani tematiki, ki sta bili v slovenskem zgodovinopisju še povsem neraziskani, obenem pa predstavljata pomemben vidik omejevanja in preprečevanja nalezljivih bolezni v historični perspektivi:

- 1) Državno-upravni ukrepi oblasti za preprečevanje širjenja nalezljivih bolezni v času večjih

epidemij kuge v slovenskem prostoru v 16. in 17. stoletju so obsegali zapore deželnih meja, selitve upravnih organov iz ogroženih mest in prepoved trgovanja in druženja (sejmi, romanja). V raziskavi so obravnavani in kontekstualizirani posamezni ukrepi in njihove posledice.

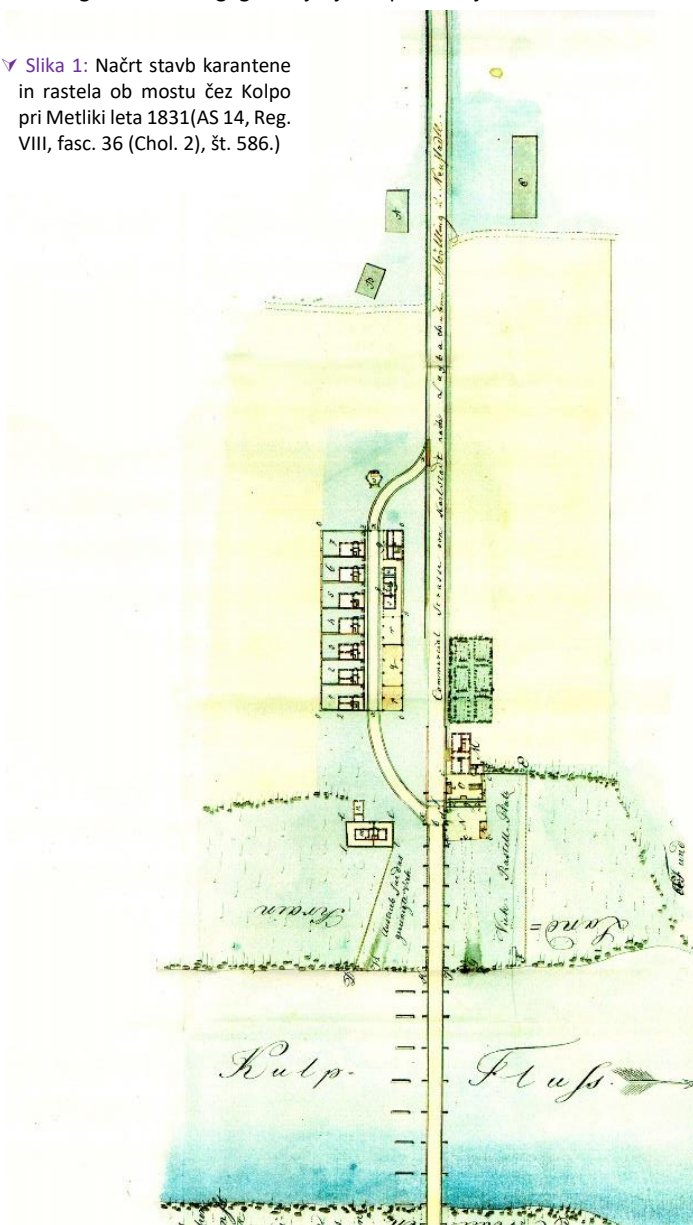
- 2) Kulturna in socialna zgodovina cepljenja v slovenskem prostoru v kontekstu dveh držav (Avstro-Ogrske in Kraljevine SHS) vključuje tako sistemsko uvedbo cepljenja proti črnim kozam v 19. stoletju kot tudi druga cepljenja, ki so jih postopoma začeli uvajati po prvi svetovni vojni. V ospredju raziskave so načini uvajanja in izvajanja cepljenja, cepilna propaganda oblasti, prostori cepljenja in odzivi ljudi na cepljenje.

Predlagani programski sklop krepi historične in interdisciplinarne raziskave s področja socialne zgodovine medicine, hkrati pa predstavlja prvi poskus obravnavanja zgodovine bolezni z vidika zgodovine dolgega trajanja

(*longue durée*).

Proučevanje preteklih ukrepov in njihovih posledic pri zamejevanju epidemij znatno prispeva k razumevanju širšega zgodovinskega konteksta sedanjih ukrepov ob pandemiji COVID-19.

▼ Slika 1: Načrt stavb karantene in rastela ob mostu čez Kolpo pri Metliki leta 1831 (AS 14, Reg. VIII, fasc. 36 (Chol. 2), št. 586.)



Raziskovalne skupine v svetu SARS-CoV-2 in COVID-19

Učinkovitost mobilne aplikacije #OstaniZdrav in možnosti za njeno nadgradnjo ter bibliografska analiza objav na temo COVID-19

Program: Računsko intenzivne metode v teoretičnem računalništvu, diskretni matematiki, kombinatorični optimizaciji ter numerični analizi in algebri z uporabo v naravoslovju in družboslovju

Vodja: Primož Potočnik

Člani: Primož Lukšič* ter 26 članov (našteti na <https://www.sicris.si>)

Inštitut za matematiko, fiziko in mehaniko
Inštitut Andrej Marušič, Univerza na Primorskem
Fakulteta za matematiko in fiziko, Univerza v Ljubljani
ABELIUM d.o.o., raziskave in razvoj

Ključne besede: mobilna aplikacija #OstaniZdrav, bibliografska analiza

* prispevek predstavili na dogodku »Raziskovalni programi COVID-19 se predstavijo 2022«, predstavitve dostopne na SMD strani

Poglavitni del raziskav predstavlja analiza mobilne aplikacije #OstaniZdrav za beleženje stikov med osebami. Ker je njen namen anonimno opozarjati uporabnike, ki so bili v tveganem stiku, je bila zasnovana tako, da kar se da učinkovito ščiti osebne podatke – celo do te mere, da upravljalci aplikacije nimajo dostopa do podatkov, ki bi bili uporabni za analizo stanja. Zato smo raziskali načine, kako bi lahko od uporabnikov pridobili določene anonimizirane agregate, ki ne bi razkrivali osebnih podatkov, npr. histogram dnevni stikov določene

skupine uporabnikov. Iz tega pa bi lahko sklepali o obsegu druženja v skupinah. Razvili smo protokol za anonimno glasovanje, ki temelji na funkcijski enkripciji, ter osvojili prvo nagrado na tekmovanju v okviru evropskega projekta FENTEC.

Kljub na prvi pogled jasnim prednostim uporabe aplikacije se zaradi nizke stopnje uporabe vseskozi pojavljajo dvomi o njeni učinkovitosti. Preverili smo, s kolikšno verjetnostjo bo aplikacija okuženo osebo obvestila o povečanem tveganju okužbe in kolikšna je verjetnost okužbe za uporabnike, ki jih aplikacija obvesti o majhnem tveganju okužbe, v

primerjavi z osebami, ki aplikacije ne uporabljajo. Na podlagi dobljenih rezultatov smo ocenili potreben delež uporabnikov aplikacije, ki bi bistveno vplival na potek epidemije, pod pogojem, da bi se vse osebe, ki jih aplikacija obvesti o povečanem tveganju okužbe, samoosamile.

Vzporedno je drugi del raziskovalne skupine analiziral zbirko COVID-19 Open Research Dataset. Gre za zbirko metapodatkov več kot 500.000 člankov na temo COVID-19. Izvedli smo analizo kakovosti podatkov in pripravili nekaj zanimivih bibliografskih analiz ter vizualizacij.

» Na podlagi dobljenih
rezultatov smo ocenili
potreben delež
uporabnikov aplikacije,
ki bi bistveno vplival na
potek epidemije, pod
pogojem, da bi se vse
osebe, ki jih aplikacija
obvesti o povečanem
tveganju okužbe,
samoosamile.«

▼ **Slika 1: Statistična analiza metapodatkov člankov na temo COVID-19.**

Statistična analiza pomembnosti besed z uporabo metode tf-idf (Term frequency-inverse document frequency) na metapodatkih zbirke COVID-19 Open Research Dataset (CORD-19), ki vsebuje več kot 500.000 člankov na temo COVID-19.



Strokovni članek

Razvoj novih zaviralcev bakterijskih topoizomeraz, učinkovitih proti večkratno odpornim bakterijam

Martina Hrast¹, Maja Kokot^{1,2}, Nikola Minovski², Irena Zdovc³, Marko Anderluh¹

¹ Katedra za farmacevtsko kemijo, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

² Teoretični odsek, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana

³ Inštitut za mikrobiologijo in parazitologijo, Veterinarska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Gerbičeva ulica 60, 1000 Ljubljana

Ključne besede: bakterijska odpornost, novi zaviralci bakterijskih topoizomeraz, protibakterijske spojine

Povzetek

Mikrobna odpornost, ki jo povzroča prekomerna in nepravilna uporaba protibakterijskih zdravil, je svetovni zdravstveni problem. Ta hip se večino bakterijskih okužb še da pozdraviti z do zdaj znanimi antibiotiki, se pa pogosto že pojavljajo okužbe z bakterijami, ki so odporne proti več zdravilom hkrati in za katere celo nimamo učinkovitega zdravila. Zato so nujno potrebna nova protibakterijska zdravila, s katerimi bi omejili neozdravljive okužbe. Naša skupina je razvila nove zaviralce bakterijskih topoizomeraz (NBTI), ki imajo širok spekter protibakterijskega delovanja in zavirajo rast številnih humanih patogenov (npr. MRSA).

Mikrobna odpornost, ki jo povzroča predvsem nenadzorovana uporaba protibakterijskih zdravil, je svetovni zdravstveni problem, povezan z

alarmantno naraščajočim številom bakterijskih okužb, ki jih ni mogoče več zdraviti z razpoložljivimi zdravili. Posebej zahtevne so smrtno

nevarne okužbe v bolnišnicah: z bakterijami, ki so odporne proti več zdravilom hkrati. Tovrstnim okužbam so še posebej izpostavljeni bolniki z oslabljenim imunskim sistemom [1,2]. Leta 2008 so kot ključne patogene izpostavili t. i. patogene ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* in vrste iz rodu *Enterobacter*) [3]. Po zadnjih podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) na letni ravni zaradi neozdravljivih okužb umre 700.000 ljudi [1]. Vendar pa

večji potencial za razvoj zdravilnih učinkovin, proti katerim bodo bakterije težje razvile odpornost, a so za načrtovanje zdravil primerne tudi že znane tarče, ki so terapevtsko validirane. Tovrstne tarče so – v primeru bakterij – bakterijske topoizomeraze. Kakšna je njihova naloga? Dvoverižna DNA je v bakterijski celici zaradi svoje dolžine, ki presega mere celice, močno pozitivno zvita, kar otežuje procese, kot so podvojevanje, prepisovanje in rekombinacija. Topoizomeraze cepijo dvovijačno DNA in spreminjajo topološko stanje molekule DNA ter tako nadzorujejo njeno zvitje.

»Glede na sedanje stanje WHO ocenjuje, da bo do leta 2050 število smrtnih žrtev zaradi bakterijskih okužb preseglo 10,000.000 na leto, večina teh pa bo verjetno posledica mikrobne odpornosti [1].«

najnovejše ocene nakazujejo, da je bilo leta 2019 z odpornostjo proti protimikrobnim sredstvom povezanih 4,95 milijona smrti, 1,27 milijona smrti pa so temu pripisali tudi uradno [4]. Glede na sedanje stanje WHO ocenjuje, da bo do leta 2050 število smrtnih žrtev zaradi bakterijskih okužb preseglo 10,000.000 na leto, večina teh pa bo verjetno posledica mikrobne odpornosti [1].

Odkrivanje zdravilnih učinkovin je dolgotrajen proces, začne pa se z izborom tarče – makromolekule, na katero želimo delovati z zdravilnimi učinkovinami z namenom doseganja terapevtskega učinka. Pri bakterijah je število tovrstnih tarč omejeno. Drži, da imajo novoodkrite tarče

Topoizomeraze glede na mehanizem delovanja delimo na topoizomeraze tipa I in tipa II. Topoizomeraze tipa I cepijo eno verigo, topoizomeraze tipa II pa obe verigi DNA hkrati. K bakterijskim topoizomerazam tipa II uvrščamo DNA-girazo in topoizomerazo IV (topoIV) [5]. Oba encima sta heterotetramera, pri čemer je DNA-giraza sestavljena iz dveh podenot GyrA in dveh podenot GyrB (A2B2), topoIV pa sestavljata dve podenoti ParC in dve podenoti ParE (C2E2). Podenoti GyrA in ParC sta odgovorni za cepitev in ponovno združitev molekule DNA. Podenoti GyrB in ParE pa sta ATP-azni domeni, kar pomeni, da zagotavljata energijo za potek encimske reakcije s hidrolizo

molekule ATP. Čeprav sta si encima strukturno zelo podobna, se razlikujeta po funkciji v celici. DNA-giraza je odgovorna za uvajanje negativnih supernavojev v verigo DNA, medtem ko je topoIV odgovorna za dekatencijo oz. cepitev sestrskih kromatid (krožnega kromosoma) na koncu procesa replikacije [6]. Podrobnejša primerjava aminokislinskih zaporedij je pokazala, da so te v

in/ali nepremišljene uporabe zadnja leta narašča bakterijska odpornost proti kinolonom, kar zmanjšuje njihovo terapevtsko učinkovitost [5,9]. Pred približno dvajsetimi leti so odkrili nov kemijski razred protibakterijskih spojin, imenovan novi zaviralci bakterijskih topoizomeraz oz. NBTI (ang. Novel Bacterial Topoisomerases Inhibitors) [10–12]. NBTI-ji so strukturno drugačni

»Pred približno dvajsetimi leti so odkrili nov kemijski razred protibakterijskih spojin, imenovan novi zaviralci bakterijskih topoizomeraz oz. NBTI (ang. Novel Bacterial Topoisomerases Inhibitors) [10–12].«

podenotah GyrA oziroma ParC, ki tvorijo vezavno mesto za zaviralce, pri omenjenih encimih različnih bakterijskih vrst visoko ohranjena [7,8]. Ta podobnost omogoča načrtovanje majhnih molekul, ki se lahko istočasno vežejo na encima DNA-girazo in topoIV v bakterijah iste ali različnih vrst. Zaviranje delovanja teh encimov onemogoča podvojevanje bakterijske DNA, kar vodi v propad bakterije. Poleg tega je sočasno delovanje na obe tarči v istem bakterijskem sevu osnova za močno protibakterijsko delovanje in širokospektralnost, ki oteži in upočasni razvoj odpornosti posameznega bakterijskega seva proti različnim učinkovinam.

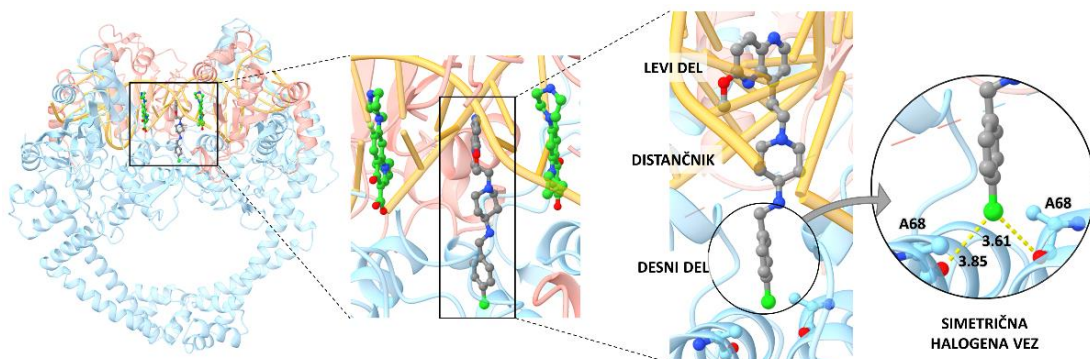
Najbolj znan razred protibakterijskih učinkovin so kinoloni. Delujejo na DNA-girazo in topoIV hkrati in so že več kot 50 let v uporabi v protibakterijski kemoterapiji. Zaradi prekomerne

kot kinoloni, zato se vežejo na ruغو vezavno mesto in imajo drugačen mehanizem delovanja (slika 1). NBTI-ji se namreč vežejo na sredini, med obema vezavnima mestoma za kinolone [12]. To preprečuje razvoj navzkrižne odpornosti proti kinolonom (slika 1) [13,14]. Strukturno so NBTI-ji sestavljeni iz treh delov: levi del se interkalira med bazne pare molekule DNA, desni del se veže na encim DNA-girazo ali topoIV, distančnik pa ima pomembno vlogo pri pravilni prostorski usmeritvi levega in desnega dela ter pri doseganju optimalnih fizikalno-kemijskih lastnosti NBTI-jev [7,8].

Kljub potrjeno terapevtsko aktivnim NBTI-jem na trgu še ni protibakterijske učinkovine iz tega razreda. Spojina vikvidacin je bila prva učinkovina iz skupine NBTI-jev, ki je vstopila v 1. fazo kliničnih raziskav, vendar so

testiranja prekinili [15]. Najuspešnejši predstavnik NBTI-jev je gepotidacin, ki je v 3. fazi kliničnih raziskav za zdravljenje nezapletene okužbe sečil in urogenitalne gonoreje [16,17]. Glavni razlog za prekinitev kliničnih testiranj nekaterih NBTI-jev je zaviranje delovanja kalijevih kanalčkov hERG in posledična kardiotoksičnost teh spojin [18]. Različne strukturne optimizacije NBTI-jev z namenom zmanjšanja toksičnosti hERG imajo negativen vpliv na protibakterijsko delovanje in obratno [19–21]. Z optimizacijo fizikalno-kemijskih

raziskovalna skupina načrtovala inovativno serijo spojin s *p*-halogeniranim (Cl, Br in I) fenilnim desnim delom. Razrešena kristalna struktura ene izmed naših novih spojin (slika 2, spojina 1) v ternarnem kompleksu z DNA-girazo in oligonukleotidnim zaporedjem DNA je razkrila, da inovativni desni del molekule tvori močne simetrične halogenske vezi z Ala68 iz obeh podenot GyrA v *S. aureus*, vezi, ki do sedaj še niso bile odkrite v biološkem okolju [22]. Nove interakcije so povzročile izjemno močno zaviranje DNA-giraze, kar se



Slika 1: DNA-giraza bakterije *S. aureus* v kompleksu z DNA in ligandi. Na levi sliki so predstavljena različna vezavna mesta za fluorokinolone (zeleni molekuli) in NBTI-je (siva molekula). Na sredni je prikazano vezavno mesto in sestava NBTI-jev. Desna slika pa predstavlja simetrične halogene vezi.

lastnosti NBTI-jev (npr. zmanjšanje bazičnosti in lipofilnosti), lahko dosežemo zmanjšano zaviranje prepustnosti kanalov hERG ter hkrati ohranimo ustrezno protibakterijsko aktivnost [18].

Razvoj naših NBTI-jev

Kristalna struktura kompleksa DNA-giraza/DNA/NBTI [12] je pokazala, da je pri vezavi NBTI-ja v vezavno mesto pomembna atipična vodikova vez z Ala68 iz obeh podenot GyrA v *S. aureus*. Na podlagi objavljenih struktur je naša

odraža tudi na celični ravni z odličnim protibakterijskim delovanjem spojin. Spojine zavirajo rast širokega spektra bakterij: najučinkoviteje zavirajo rast po Gramu pozitivnih sevov, predvsem iz skupine *S. aureus*, med katere spada tudi zelo problematičen, proti meticilinu odporen *S. aureus* (MRSA), ki je eden najpogostejših povzročiteljev t. i. bolnišničnih okužb. Izkazujejo tudi močno protibakterijsko aktivnost proti preostalim po Gramu pozitivnim bakterijam, kot sta *Streptococcus*

agalactiae in tudi proti vankomicinu odporen *Enterococcus faecalis*. Ravno ta inovativna vez je temelj nadaljnega načrtovanja učinkovin iz tega razreda. Te spojine

protibakterijsko delovanje kot proti po Gramu pozitivnim bakterijam, vendar je to pri nekaterih spojinah kljub temu primerljivo z aktivnostjo referenčnih antibiotikov (npr.

»Najučinkoviteje zavirajo rast po Gramu pozitivnih sevov, predvsem iz skupine *S. aureus*, med katere spada tudi zelo problematičen, proti metilinu odporen *S. aureus* (MRSA), ki je eden najpogostejših povzročiteljev t. i. bolnišničnih okužb.«

so zelo močno zavirle delovanje DNA-giraze, vendar pa niso pokazale uravnovešenega delovanja na topoIV znotraj istega bakterijskega seva. Zato smo se pri nadaljnem razvoju osredotočili na ključne strukturne podobnosti med DNA-girazo in topoIV, da bi dosegli okrepljeno vezavo NBTI-jev na oba ciljna encima znotraj enega samega bakterijskega seva in tako zagotovili močnejše in predvsem širše protibakterijsko delovanje. Z uvedbo različno fluoriranih p-halogeniranih fenilnih desnih delov NBTI-jev smo povečali jakost halogenske vezi in dosegli močnejše in bolj uravnovešeno zaviralno delovanje na obeh encimih pri različnih bakterijskih vrstah. Uravnovešeno delovanje na bakterijskih topoizomerazah se kaže tudi v močnejši protibakterijski aktivnosti. Nekatere spojine iz optimizirane serije imajo močno protibakterijsko delovanje tudi proti po Gramu negativnim bakterijam iz skupine ESKAPE, kot so *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* in *A. baumannii* (slika 2, spojina 2) [23]. Pomembno je poudariti, da imajo spojine proti tem patogenom šibkejše

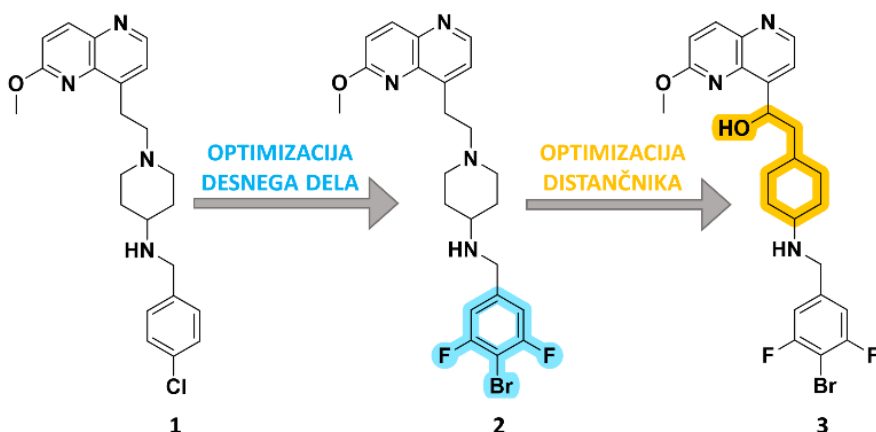
ciprofloksacin ima MIK (*Enterobacterales* spp.) = 0,5 µg/mL in MIK (*P. aeruginosa*) = 0,5 µg/mL), jakost delovanja na seve MRSA (ravno tako sodi med patogene ESKAPE) pa je izjemno močna [24]. Naše izhodiščne serije NBTI-jev so imele odlične protibakterijske aktivnosti in so izkazovale zelo močno zaviralno delovanje na encime, vendar so hkrati tudi močno zavirale kalijeve kanale hERG. Da bi izboljšali varnostni profil NBTI-jev ter hkrati ohranili njihovo zaviralno moč in široko protibakterijsko delovanje, smo se pri naslednji seriji spojin odločili za strukturne spremembe distančnika. Pripravili smo spojine z več različnimi distančniki in pri vseh novih spojinah nam je uspelo zmanjšati delovanje na kanalčke hERG. Pri vseh spojinah smo ohranili odlično protibakterijsko delovanje na po Gramu pozitivne bakterije (MIK (*S. aureus*) = 0,008 µg/mL, MIK (MRSA) = 0,008 µg/mL, MIK (*E. faecalis*) = 0,125 µg/mL), medtem ko so imele malenkost šibkejše protibakterijsko delovanje na po Gramu negativne bakterije v primerjavi s spojinami iz prejšnje serije (slika 2, spojina 3) [21].

Spojinam smo določili tudi razmerje hERG/MIC – pomemben parameter, ki povezuje varnostni profil spojine (hERG IC₅₀) in njeno protibakterijsko aktivnostjo (MIC). Višje kot je razmerje, boljše je ravnovesje med protibakterijsko aktivnostjo in toksičnostjo spojine. Za po Gramu pozitivne bakterije so razmerja visoka, kar nakazuje, da bi verjetno lahko dosegli sprejemljivo terapevtsko okno za okužbe s po Gramu pozitivnimi bakterijami (npr.

vivo z nevtropeničnim modelom okužbe stegen pri miši. Prvi preliminarni podatki so pokazali, da so spojine učinkovite tudi pri omenjenem testu *in vivo* in da imajo celo močnejše delovanje kot gepotidacin na izbranem sevu MRSA.

Perspektiva razvoja NBTI-jev na Univerzi v Ljubljani in Kemijskem inštitutu

Razvoj novih protibakterijskih



	1	2	3
MIK <i>S. aureus</i>	0,125	0,004	0,008
MIK MRSA	0,5	0,016	<0,008
MIK <i>E. faecalis</i>	1	0,5	0,125
MIK <i>E. coli</i>	4	0,5	1
MIK <i>K. pneumoniae</i>	/	8	8
MIK <i>P. aeruginosa</i>	>128	8	16
MIK <i>A. baumannii</i>	/	0,5	1

Slika 2: Postopek optimizacije NBTI-jev. Optimiziranje desnega dela (označeno z modro) in distančnika (označeno z rumeno) ter MIKi nekaterih bakterij.

S. aureus, MRSA). Pri po Gramu negativnih bakterijah je razmerje hERG/MIC nižje, saj so protibakterijske aktivnosti proučevanih NBTI-jev šibkejše, zato je potrebna nadaljnja optimizacija. Tri najbolj perspektivne spojine smo ovrednotili tudi na modelu *in*

učinkovin se je v farmacevtski industriji v zadnjih tridesetih letih opazno upočasnili, saj je vložek v razvoj tovrstnega zdravila enak razvoju kateregakoli zdravila, medtem ko je dobiček zaradi le kratkotrajne uporabe protibakterijske učinkovine

majhen. Poleg tega novoodobrene antibiotike običajno hranijo v zalogi in se uporabljajo le, kadar razpoložljiva zdravila niso dovolj učinkovita za zdravljenje okužbe, kar omejuje začetno donosnost naložbe. Dodaten omejitveni dejavnik je tudi čas in zahtevnost razvoja zdravil. Razvoj novih zdravil je velik finančni projekt, ki zahteva delo veliko ljudi in traja vsaj 10–15 let. Na prvi stopnji je treba izvesti predklinične študije, s katerimi pridobijo *in vitro* (na encimskem in celičnem nivoju) in *in vivo* (na živalih) preliminarne rezultate učinkovitosti, toksičnosti in farmakokinetike. Ko je zbranih dovolj podatkov, ki kažejo, da bi zdravilo lahko bilo varno za uporabo pri ljudeh, začnejo izvajati klinične raziskave na ljudeh. Razdelijo se na štiri faze, ki se med seboj razlikujejo po številu preskušanih oseb, trajanju študije in njenem glavnem namenu. Stroge regulativne zahteve glede neželenih stranskih učinkov in številne druge ovire v kliničnih preskušanjih so farmacevtske družbe odvrnile od vlaganja v to področje raziskav. Vendar pa so določene farmacevtske družbe zaradi velikega zdravstvenega bremena v zadnjih letih ponovno začele vlagati v razvoj protibakterijskih učinkovin skupaj z akademsko sfero ali manjšimi podjetji. Zato je izredno pomembno, da se razvoj novih protibakterijskih zdravil ohrani v majhnih farmacevtskih podjetjih in predvsem v akademskem okolju, za katero dobiček ni poglaviti cilj. Našo ekipo sestavlja pet raziskovalcev, ki med sabo odlično sodelujemo, saj vsak izmed nas s svojimi ekspertizami doprinese pomemben del pri razvoju novih

protibakterijskih učinkovin. S svojim delom želimo pripomoči k reševanju velikega problema bakterijske odpornosti in s tem povezanega velikega števila smrti v svetu.

Zaključek

V tem članku predstavljene spojine spadajo v razred novih zaviralcev bakterijskih topoizomeraz. Z novimi desnimi fragmenti in distančniki smo dosegli močno zaviranje delovanja bakterijskih topoizomeraz (tako DNA-giraze kot topolV), poleg tega pa spojine izkazujejo močno protibakterijsko delovanje in zavirajo širok spekter bakterij. Veseli nas dejstvo, da spojine zavirajo rast bakterij ESKAPE, ki so zelo virulentne in odporne proti številnim antibiotikom. Izkazujejo tudi zelo močno protibakterijsko delovanje predvsem proti po Gramu pozitivnim bakterijam, vključno s skupino *S. aureus*, med katere uvrščamo zelo problematično, proti meticilinu odporno bakterijo MRSA, ki je eden najpogostejših povzročiteljev bolnišničnih okužb. Ker spojine delujejo na dve encimski tarči hkrati, je možnost za razvoj rezistence – v primerjavi s klasičnimi antibiotiki – manjša. Inovativne spojine so učinkovitejše od vseh znanih konkurenčnih učinkovin iz iste terapevtsko-kemijske skupine in bi lahko pripomogle k znatno uspešnejšemu zdravljenju bakterijskih okužb ter omogočile tudi zdravljenje okužb z bakterijami, ki so proti večini znanih učinkovin že odporne.

1. O'Neill J. The Review on antimicrobial resistance. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR_Review_Paper_-_Tackling_a_crisis_for_the

- health and wealth of nations_1.pdf. 2014 Dec (dostop June 3, 2022).
2. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008 Apr; 197(8): 1079–1081.
3. De Oliveira DMP, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jul; 33(3): 1–49.
4. Murray CJ, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Jan; 399 (10325): 629–655.
5. Bush NG, Evans-Roberts K, Maxwell A. DNA topoisomerases. *EcoSal Plus.* 2015 Apr; 6: 1–34.
6. Khan T, et al. DNA gyrase inhibitors: Progress and synthesis of potent compounds as antibacterial agents. *Biomed Pharmacother.* 2018 Apr; 103: 923–938.
7. Kolarič A, Anderluh M, Minovski N. Two decades of successful SAR-grounded stories of the novel bacterial topoisomerase inhibitors (NBTIs). *J Med Chem.* 2020 Feb; 63 (11): 5664–5674.
8. Kokot M, Anderluh M, Hrast M, Minovski N. The structural features of novel bacterial topoisomerase inhibitors that define their activity on topoisomerase IV. *J Med Chem.* 2022 May; 65(9): 6431–6440.
9. Piton J, et al. Structural insights into the quinolone resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase. *PLoS One.* 2010 Aug; 5(8): e12245.
10. Gomez L, et al. Novel pyrazole derivatives as potent inhibitors of type II topoisomerases. Part 1: Synthesis and preliminary SAR analysis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 Mar; 17(10): 2723–2727.
11. Black MT, et al. Mechanism of action of the antibiotic NXL101, a novel nonfluoroquinolone inhibitor of bacterial type II topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jul; 52(9): 3339–3349.
12. Bax BD, et al. Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature.* 2010 Aug; 466(7309): 935–940.
13. Tse-Dinh YC. Targeting bacterial topoisomerases - how to counter mechanisms of resistance. *Futur Med Chem.* 2016 Jun; 8(10): 1085–1100.
14. Charrier C, et al. Novel bacterial topoisomerase inhibitors with potent broad-spectrum activity against drug-resistant bacteria skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 May; 61(5): 1–34.
15. Black MT, Coleman K. New inhibitors of bacterial topoisomerase GyrA/ParC subunits. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009 Aug; 10(8): 804–810.
16. Scangarella-Oman NE, et al. Microbiological analysis from a phase 2 randomized study in adults evaluating single oral doses of gepotidacin in the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Nov; 62(12): e01221-18.
17. Scangarella-Oman NE, et al. Dose selection for phase III clinical evaluation of gepotidacin (GSK2140944) in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Mar; 66(3): e0149221.
18. Kolarič A, Minovski N. Novel bacterial topoisomerase inhibitors: challenges and perspectives in reducing hERG toxicity. *Future Med Chem.* 2018 Sep; 10(19) 2241–2244.
19. Reck F, et al. Novel N-linked aminopiperidine inhibitors of bacterial topoisomerase type II: broad-spectrum antibacterial agents with reduced hERG activity. *J Med Chem.* 2011 Oct; 54(22): 7834–7847.
20. Li L, et al. 1,3-dioxane-linked bacterial topoisomerase inhibitors with enhanced antibacterial activity and reduced hERG inhibition. *ACS Infect Dis.* 2019 May; 5(7): 1115–1128.
21. Kokot M, et al. Diminishing hERG inhibitory activity of aminopiperidine-naphthyridine linked NBTI antibacterials by structural and physicochemical optimizations. *Bioorg Chem.* 2022 Nov; 128:106087.
22. Kolarič A, et al. Potent DNA gyrase inhibitors bind asymmetrically to their target using symmetrical bifurcated halogen bonds. *Nat Commun.* 2021 Jan; 12(1): 1–13.
23. Kokot M, et al. Structurally optimized potent dual-targeting NBTI antibacterials with an enhanced bifurcated halogen-bonding propensity. *ACS Med Chem Lett.* 2021 Aug; 12(9): 1478–1485.
24. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0/Breakpoint_Tables.pdf 2022 Jan (dostop June 3, 2022).

Mikrobiološki dogodki

2. FEMS-ova konferenca o mikrobiologiji, 30. 6.–2. 7. 2022, Beograd, Srbija

Zaslužni profesor Peter Raspor, generalni sekretar FEMS 2000–2006

profesor Marjanca Starčič Erjavec, predsednica SMD

FEMS se je že pred časom odločil, da bo ob mikrobioloških kongresih, ki so namenjeni zelo širokemu krogu udeležencev in so organizirani v velikih evropskih mestih, prirejal tudi manjša srečanja, t. i. konference o mikrobiologiji, ki predvsem mlajšim v nekoliko manjši Prva FEMS-ova mikrobiologiji ni Beogradu leta 2022 pandemije izve

dogodek, z upanjem, da bo 2. FEMS-ova konferenca »padla« v čas, ko bodo dogodki z neposredno udeležbo ponovno možni, in da bo lahko potekala v hotelu Hilton v Beogradu. Kar se je letos, med 30.6. in 2. 7. 2022, tudi v resnici dogodilo

K programski zasnovi 2. FEMS-ove konference o mikrobiologiji, ki jo je organiziral FEMS v tesnem sodelovanju s Srbskim društvom za mikrobiologijo, je bilo povabljen tudi Slovensko mikrobiološko društvo, pa še druga mikrobiološka društva (iz Bolgarije, Bosne in Hercegovine, Črne gore, Grčije, Hrvaške, Italije, Poljske, Romunije, Severne Makedonije, Slovaške in Turčija). Na 2. FEMS-ovi konferenci o

mikrobiologiji so bili prikazani novejši dosežki v mikrobiologiji in teklo je kar nekaj dobrih razprav. FEMS-ova konferenca o mikrobiologiji v Beogradu je tako pokazala več obrazov. Strokovni obraz je bil dobro postavljen in je predstavljal aktualna znanja. Če obstaja želja in potreba, si je mogoče ogledati izvlečke (na povezavi <https://www.femsbelgrade2022.org/abstract-book>). Tudi znanstveni vidik je bil razpoznaven, in nekaj zelo odmevnih predavateljev je odpiralo poglede, kam gre raziskovalni svet in kje je pričakovati nova spoznanja. Poudariti pa je potrebno, da je bila udeležba, kar se tiče mladih, naravnost impresivna. Covidni čas je zaprl vrata potovanjem na kongrese in lakota po druženju je rodila sadove v bogati udeležbi. Tudi diskusije pri posterskih sekcijah in pri kratkih izbranih predstavitev so se izkazale kot zelo dobre. Čeprav je konferenca potekala v Beogradu, je bilo v vseh predavalnicah spodobno število udeležencev. Slovenski udeleženci z Biotehniške fakultete, Nacionalnega inštituta za biologijo ter Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo so se izkazali kot dober izbor predavateljev, ki so zelo spodobno predstavili slovensko

Slika 1: Predsednica SMD, Marjanca Starčič Erjavec, je bila tudi članica znanstvenega odbora 2. FEMS-ove konference o mikrobiologiji.



Slika 1: Predsednica SMD, Marjanca Starčič Erjavec, je bila tudi članica znanstvenega odbora 2. FEMS-ove konference o mikrobiologiji.

mikrobiološko delovanje. Sonja Smole Možina je imela predavanje o biološkem nadzoru pomembnega patogena, bakterije *Campylobacter jejuni*, Maja Ravnkar o okoljski epidemiologiji, Peter Raspor pa je predaval na temo izobraževanja na področju živilske mikrobiologije. Naši mlajši člani so imeli kar nekaj krajših ustnih in posterskih predstavitev, med njimi je poster Dmitrija Deeva z Inštituta Jožef Stefan z naslovom »A new approach for niche structuring by spatial assembling of micro-sized microbial 3D structures« dobil postersko nagrado kot najboljši poster na področju mikrobne ekologije. Zaradi paralelnih sekcij žal nismo mogli spremljati vseh referatov, kar je po svoje dobro, saj to spodbuja pogovor in iskanje informacij pri kolegih in

kolegih. Posterji so to še dopolnili. Po kakovosti je še posebej izstopala okrogla miza »One Health Paradigm: COVID 19 – Lessons learned«, ki je skoraj v celoti potekala z drugimi udeleženci, kot so bili sicer napovedani.

Večina v osnovi izbranih govorcev se je opravičila zaradi okužbe s SARS-CoV-2. Slovenski predstavnik te okrogle mize, direktor Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo, Miroslav Petrovec, se je izjemno dobro vklopil v dogajanje in s svojimi izjavami prejel nekaj aplavzov. Ocenjujemo, da je bil dogodek zelo dober, mogoče zaradi dobrih zamenjav govorcev celo boljši, kot bi sicer bil, a je žal potekal v soboto popoldne, kar ni bilo najbolj vabljivo za udeležence, saj so se nekateri vračali domov. Učinkovitost organizatorjev se je izkazala tudi v izboru

prostora za druženje. Slavnostna večerja je bila po prijetnem sprehodu skozi Stari Zemun organizirana na lepi razgledni točki, ki je omogočala druženje. Mogoče pa je, da je kdo od udeležencev, ki pozna gostoljubnost Balkana, pričakoval kaj več kot to, kar je bilo ponujeno v stilu sodobnih znanstvenih druženj.

Če povzameva, primerjava med FEMS-ovim kongresom in FEMS-ovo konferenco ni mogoča, saj sta ta dva dogodka drugače zasnovana. Ko smo pred 20 leti koncipirali prvi FEMS-ov kongres v Ljubljani, smo v mislih imeli dogodek, ki bo dvigoval raven znanja

mikrobiologije v Evropi. To počne. Obenem pa smo poudarili, da potrebujemo cenovno ugoden model druženja, ki bi bil v rokah mikrobioloških društev – ta organizirala dogodke v regijah. Potrebno je bilo 15 let, da je vodstvo FEMS to idejo in ta koncept, ki je bil rojen v Ljubljani leta 2004, ponovno oživilo in postavilo v svoj model delovanja.

Ocenjujemo, da je konferenca, taka kot je, blizu temu, kar smo takrat želeli. Obstaja pa še kar nekaj možnosti za izboljša



Slika 2: Okrogla miza »One Health Paradigm: COVID-19 – Lessons learned«. Vabljeni gostje: Arzu Sayiner iz Turčije, Miroslav Petrovec iz Slovenije, Dimitrios Paraskevis iz Grčije, Stipan Jonjić iz Hrvaške ter Aleksandra Knežević iz Srbije (z leve proti desni).

Mikropesem

Gledišče

Mikrob človeka ogleduje
in o njem dobiva vtis.
Saj ne, da ga ne občuduje,
a kako dojeti ta izpis?

Čudno bitje je ta človek
vse si kar naprej lasti.
Nima mere, nima čuta,
grabi, zлага in hiti.

Nima časa za življenje,
ki se zgledno doživi.
Strpno, čutno, zmerno –
delo njega ne draži.

Neumorno šteje in sešteva:
Kaj dobi, če res dobi
in kaj dobi, če izgubi?
Življenja tok pa briše dni.

Ko presiha štetju dah,
takrat se spomni na življenje.
Sprejema dan kot skriti strah,
dojema noč kot odrešenje.

Dan si jemal je za delo,
za uspehe svojih dni.
Noč črtil kot izgubo celo,
kako zmotno to se zdi.

Ko v človeku svet se umiri,
če pred tem se ne zdrobi,
vprašanje vsak se dan vtiri.
Mi noč današnja še sledi?

Ko noč se spušča
in veke spanec skup tišči,
še zadnja misel ga prešine.
Me jutri dan spet prebudi?

Mikrob smeje človeka gleda,
saj zanj strahov enakih ni,
dednino v dalj razpreda,
noč in dan neugnan živi.

(Peter Raspor, 9. 4. 2022)

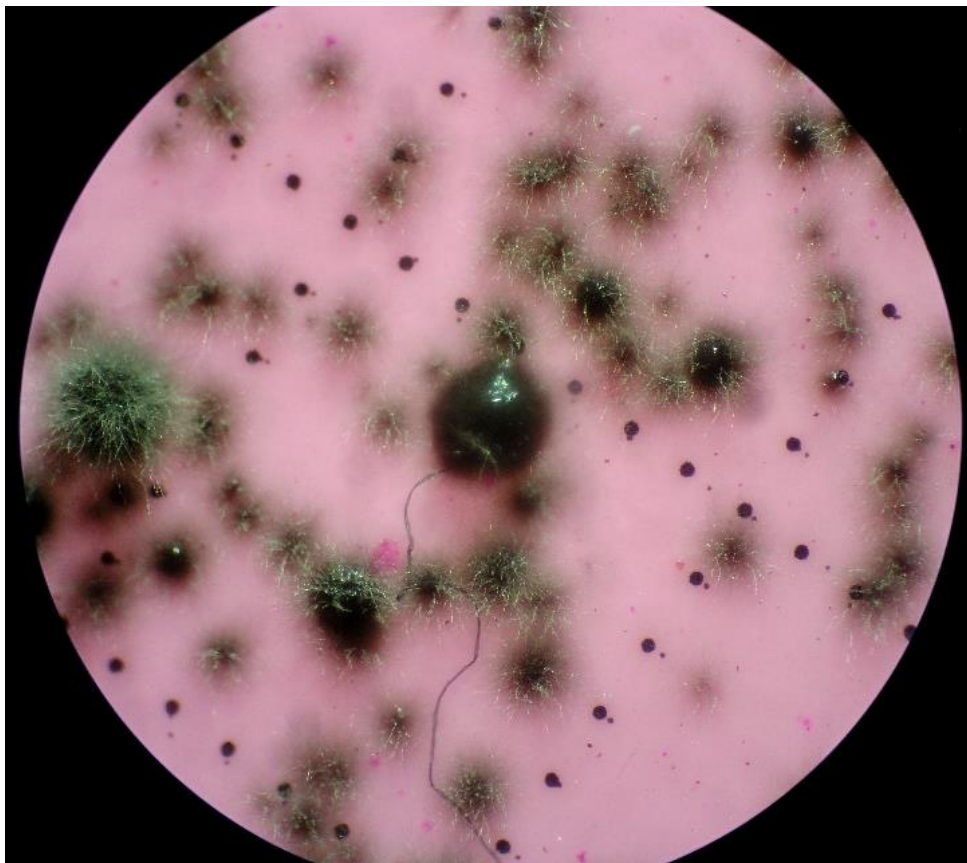
Mikrobiologija v sliki



Fusarium oxysporum in *Candida parapsilosis* sensu stricto iz vzorca biofilma v predalčku za pralni prašek v pralnem stroju.

Gojišče: gojišče s sladnim ekstraktom in dodatkom kloramfenikola (MEA+Ch).

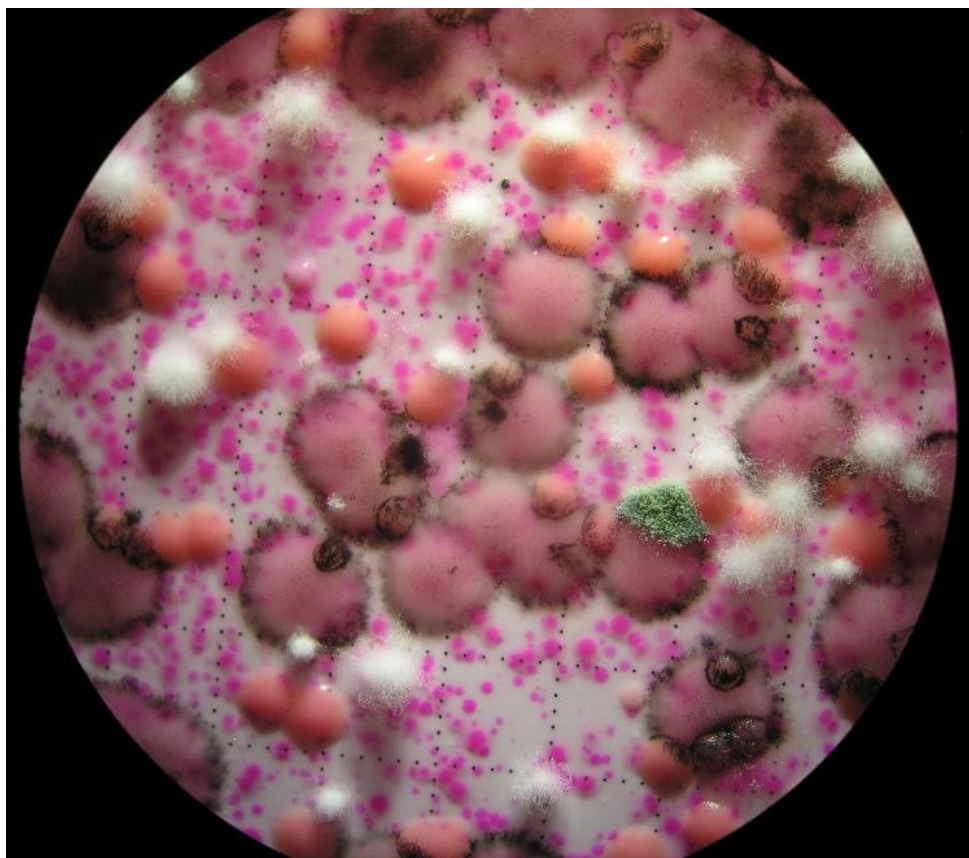
Avtorica: Monika Novak Babič.



Pogled skozi stereomikroskop, 20-kratna povečava: kolonije črnih kvasovk rodov *Exophiala* in *Rhinocladiella* iz pitne vode na nitroceluloznem filtru.

Gojišče: dikloran rose bengal agar z dodatkom kloramfenikola (DRBC).

Avtorica: Monika Novak Babič.



Pogled skozi stereomikroskop, 20-kratna povečava: kolonije črnih kvasovk rodu *Aureobasidium*, rdečih kvasovk (*Rhodotorula*) in filamentoznih gliv (*Aspergillus*, *Fusarium*) iz pitne vode na nitroceluloznem filtru.

Gojišče: dikloran rose bengal agar z dodatkom kloramfenikola (DRBC).

Avtorica: Monika Novak Babič.



Kolonije gliv *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium* in *Alternaria* iz vzorca biofilma znotraj gumene cevi za pretok podzemne vode.

Gojišče: Sabouraud agar z dodatkom kloramfenikola (SABG+Ch).

Avtorica: Monika Novak Babič.