

GoNoDrug

Development of the drug candidates against gonorrhea

Programm / Ausschreibung	Spin-off Fellowship, 2. AS Spin Off Fellowship 2022-2027	Status	laufend
Projektstart	01.04.2024	Projektende	31.05.2026
Zeitraum	2024 - 2026	Projektlaufzeit	26 Monate
Keywords	antibiotic resistance, AMR, multi-drug resistance, Neisseria gonorrhoeae, gonorrhea, sexually transmitted disease, 2-alkyl-4(1H) quinolone N-oxide, highly selective antibiotic, drug development, research translation, public health, global health chal		

Projektbeschreibung

Die rasche Entwicklung und Ausbreitung antibiotikaresistenter Krankheitserreger hat eine weltweite Gesundheitskrise ausgelöst. Besorgniserregend ist die zunehmende Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae*, dem Erreger von Gonorrhö, einer sexuell übertragbaren Krankheit, die jährlich 80 Millionen Menschen betrifft. Durch die Untersuchung mikrobieller Interaktionen entdeckten wir eine Klasse antibakterieller Metaboliten, die eine beispiellose Selektivität gegenüber *N. gonorrhoeae* aufweisen. Der entdeckte Naturstoff, zeigte eine außergewöhnliche Wirksamkeit gegenüber dem Erreger, ohne das Wachstum von kommensalen *Neisseria* Spezies oder anderen Mikroben der Schleimhaut zu stören. Eine Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehung mit synthetischen Derivaten ergab Verbindungen mit nanomolarer Aktivität und exzellenter Speziesselektivität. Die Verbindungen waren nicht toxisch für menschliche Zellen und erfüllten akzeptable pharmakologische Sicherheitsparameter. Topische Anwendung in humanisierten Mäusen ergab die Eliminierung von *N. gonorrhoeae* aus dem Vaginaltrakt. Die außergewöhnliche Selektivität und Wirksamkeit sind Meilensteine in Richtung eines Ultra-Schmalspektrum-Antibiotikums mit innovativem Wirkmechanismus. Unser Wirkstoff greift die Elektronentransportkette des Bakteriums an, ein bislang ungenutztes Angriffsziel. Um von innovativer Forschung zu einem präklinischen Kandidaten mit Marktpotenzial zu gelangen, sind strukturelle Optimierungen und Anpassungen erforderlich, um die Verbindungen für die systemische Anwendung nutzbar zu machen und pharmazeutische Profile zu verbessern. Diese Schritte sind entscheidend für die Gründung eines Start-ups, das für Investoren und Industriepartner attraktiv ist. Das im Vorliegenden beantragte FFG Start-up Stipendium würde ermöglichen diese Ziele zu erreichen. Um einen präklinischen Wirkstoffkandidaten zu identifizieren, integriert unser Ansatz synthetische Chemie, Infektionsbiologie und Pharmakologie. Unser umfassendes Arbeitsprogramm ist darauf ausgerichtet, unsere Verbindungsbibliothek synthetisch zu verfeinern, um die Aktivität gegen *N. gonorrhoeae* zu verbessern und die physikochemischen Eigenschaften und die pharmazeutische Sicherheit zu optimieren mit Schwerpunkt auf Parametern, die eine systemische Anwendung ermöglichen. Wir werden die Wirksamkeit unserer neuen Verbindungen quantifizieren und die Selektivität für pathogene gegenüber kommensalen Spezies überprüfen. Verbindungen mit toxikologischen und sicherheitsrelevanten Problemen werden ausgeschlossen. Wir werden den Mechanismus der Hemmung der Elektronentransportkette genauer untersuchen, um ein rationales Wirkstoffdesign und die Erweiterung auf eine Plattformtechnologie mit maßgeschneiderten Antibiotika zu ermöglichen. Dies wird durch eine Proteom-Analyse mit

chemischen Sonden und Massenspektrometrie zur Identifizierung der zellulären Angriffsziele erreicht. Ergänzend zu einer detaillierten Untersuchung des Wirkmechanismus werden wir die Aktivität unserer Verbindungen gegen andere Schlüsselpathogene quantifizieren, um unsere Plattform zu erweitern. Unser Ziel ist die Identifizierung vielversprechender präklinischer Kandidaten, um den Weg für eine neue Generation von Ultra-Schmalspektrum-Antibiotika zu ebnen, die im anschließenden Start-up weiter entwickelt werden sollen. Diese dringend benötigten Antibiotika könnten die Behandlung von Infektionskrankheiten nachhaltig verändern und einen Wendepunkt in der Präzisionsmedizin darstellen.

Abstract

The rapid emergence and spread of antibiotic resistant pathogenic bacteria has caused an unfolding global health crisis. A pathogen of particular concern is *Neisseria gonorrhoeae*, the causative agent of the sexually transmitted disease gonorrhea, affecting annually about 80 million people. By exploring the chemical inventory of competitive bacterial interactions, we've pinpointed a class antibacterial metabolites with an unprecedented selectivity against *N. gonorrhoeae*. Our hit compound has demonstrated exceptional efficacy against the pathogen without disrupting growth of commensal *Neisseria* species or any other mucosal microbes. A first structure activity relationship study with synthetic derivatives identified compounds that completely inhibit the growth of *N. gonorrhoeae* in vitro already at nanomolar concentrations with unparalleled species selectivity. The compounds showed no toxicity against human cells and demonstrated acceptable safety parameters in all tests. Topic application of our compound in humanized mice demonstrated the eradication of *N. gonorrhoeae* from the vaginal tract. The exceptional selectivity and efficacy represent a major milestone in the development of an ultra-narrow spectrum antibiotic with a innovative mechanism of action. We have confirmed that the compounds target the bacterial electron transport chain, a cellular target not addressed by any existing antibiotic and unknown for enabling selectivity. To proceed from innovative research to a preclinical candidate with market potential, structural optimizations and adjustments are required to make the compounds suitable for systemic drug application and to enhance pharmaceutical and safety profiles. These steps are essential prerequisites for establishing a startup that is capable of attracting investors and industry partners. The FFG startup fellowship can help to achieve these objectives. To identify a preclinical drug candidate, our approach integrates synthetic chemistry, infection biology, and pharmacology. Our comprehensive work program is designed to synthetically refine our compound library toward improved activity against *N. gonorrhoeae*, optimized physicochemical properties and pharmaceutical safety with a particular emphasis on parameters that are favorable for systemic application. We will quantify the efficacy of our new synthetic library against *N. gonorrhoeae* and assess selectivity for pathogenic versus commensal species. Compounds with toxicological and safety problems will be excluded. The mechanism of electron transport chain inhibition needs to be examined in detail to enable rational design and expansion of highly selective antibiotics as customizable platform technology. This will be achieved by a chemical proteomics approach using chemical probes to identify the cellular target(s) via mass spectrometry. Complimentary to a detailed investigation of the mode of action, we will evaluate the activity of our compound library against other key pathogens in order to expand our platform and further customize compounds capable of combating other high-priority microbes. Our goal is to identify promising preclinical candidates within the funding period, paving the way for a new generation of ultra-narrow-spectrum antibiotics to be further developed in the start-up phase. These urgently needed antibiotics have the potential to fundamentally change the treatment of infectious diseases and represent a turning point in precision medicine.

Projektpartner

- Universität Wien Institut für Biologische Chemie