

Gruźlica to choroba zakaźna, za którą odpowiedzialny jest najgroźniejszy bakteryjny patogen człowieka *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Ocenia się, że rocznie z powodu gruźlicy umiera ok. 1,5 mln ludzi na świecie. W roku 2014 zanotowano około 9.6 mln nowych przypadków gruźlicy, a 1/4 populacji jest zakażona bezobjawowo *Mtb* w formie uśpionej (latentnej), zaś około 5% spośród osób zakażonych zachoruje kiedyś na aktywną postać gruźlicy. Na szczególną uwagę zasługuje wzrost liczby zachorowań na gruźlicę wywołaną przez szczepy leko- i wielolekooporne (MDR, multidrug-resistant), których szerzenie się stanowi coraz większe zagrożenie dla zdrowia publicznego. Terapia przeciwgruźlicza jest skomplikowana, wielolekowa, czasochłonna i wymaga zastosowania kilku leków jednocześnie, spośród których większość posiada wiele, szkodliwych dla zdrowia skutków ubocznych. Gruźlica jest rozprzestrzeniana drogą kropelkową poprzez kontakt z osobą prątkującą, a prątki wraz z wdychanym powietrzem mogą trafiać do płuc. W zwalczaniu infekcji wywołanej przez *Mtb* niezwykle ważną rolę odgrywa odporność wrodzona, a rozwój gruźlicy wynika w dużym stopniu z nieprawidłowej odpowiedzi przeciwbakteryjnej gospodarza spowodowanej osłabieniem systemu odpornościowego. Niedobory wrodzonej i nabytej odporności organizmu sprzyjają współistnieniu gruźlicy i AIDS, co w ubiegłym roku spowodowało śmierć 450 tys. osób zakażonych HIV. Prątki gruźlicy podczas transmisji i samej infekcji znajdują się w niezwykle zmiennym środowisku, bogatym w czynniki mutagenne, które mogą prowadzić do uszkodzeń ich materiału genetycznego. Umiejętność przystosowania się prątków do warunków środowiska, jak również zapobieganie uszkodzeniom DNA i/lub naprawa powstałych uszkodzeń, stanowią sukces ewolucyjny *Mtb*, jako wewnątrzkomórkowego patogenu.

Prątki gruźlicy w odpowiedzi na szkodliwe czynniki angażują różnorodne systemy naprawcze. Analizy *in silico* genomów różnych gatunków mykobakterii wykazały obecność genów kodujących białka zaangażowane w prostą rewersję uszkodzeń DNA, naprawę z wycięciem zasady azotowej- BER (z ang. Base excision repair) lub nukleotydu- NER (z ang. Nucleotide excision repair), naprawę przez homologiczną rekombinację- HR (z ang. Homologous recombination), naprawę poprzez łączenie niehomologicznych końców DNA- NHEJ (z ang. non-homologous DNA end joining) oraz system naprawy SOS. Mimo zachowania niezwyklej integralności genomów mykobakterii nie zidentyfikowano u nich postreplikacyjnego systemu naprawy błędnie sparowanych zasad MMR (z ang. Mismatch repair) wykazującego wysoką konserwatywność w toku ewolucji. U różnych mikroorganizmów, w tym także wewnątrzkomórkowych patogenów, geny związane z naprawami DNA były opisywane, jako kluczowe dla procesu wirulencji. Obszerne uszkodzenia materiału genetycznego organizmów w wyniku, których hamowany jest proces replikacji DNA, wymagają szybkiej i skoordynowanej odpowiedzi komórki. U większości bakterii, w tym u prątków gruźlicy, taką odpowiedzią jest system SOS z kluczową rolą rekombinazy RecA oraz represora LexA. Współczesne, wysokoprzepustowe metody do analizy globalnej ekspresji genów (mikromacierze, RNAseq) umożliwiły identyfikację genów bezpośrednio zaangażowanych w system odpowiedzi SOS, jak również takich, które uczestniczą w naprawach DNA niewymagających współdziałania białka RecA.

Celem głównym projektu jest poznanie mechanizmów niezależnej od białka RecA regulacji ekspresji genów indukowanych pod wpływem uszkodzeń DNA w szczepie *M. tuberculosis* i identyfikacja czynników transkrypcyjnych regulujących globalny proces odpowiedzi komórki *Mtb* na uszkodzenia DNA. Planowane są także badania zmierzające do wykazania roli białek RadA (paralog RecA) i DisA (białko skanujące integralność DNA) w naprawach uszkodzeń DNA.

Charakterystyka białek uczestniczących w odpowiedzi komórki *Mtb* na uszkodzenia DNA może przyczynić się do zaproponowania nowych miejsc docelowych (tarcz molekularnych) dla bardziej skutecznych i nowatorskich leków przeciwgruźliczych. Powyższe badania pozwolą także na poszerzenia wiedzy z zakresu mechanizmów regulacji ekspresji genów biorących udział w naprawie uszkodzeń DNA komórek bakteryjnych. Nie ulega wątpliwości, że błędne lub niedostateczne naprawy uszkodzeń DNA, prowadzące do procesu mutagenezy, sprzyjają nabywaniu oporności na stosowane w zakażeniach bakteryjnych antybiotyki, a także rozwojowi nowotworów u ludzi. Wiele współczesnych terapii przeciwnowotworowych nakierowanych jest na enzymy różnych szlaków naprawy DNA, dowodząc, że lepsze zrozumienie odpowiedzi komórek na uszkodzenie DNA, ma decydujące znaczenie dla rozwoju leczenia nowotworów i zakażeń bakteryjnych.