

Prowadzone przez nas poprzednio prace badawcze udowodniły wysoką aktywność przeciwprątkową pochodnych pirydyny. Niektóre z otrzymanych związków chemicznych wykazały znaczne działanie tuberkulostatyczne wobec szczepu kontrolnego H₃₇Rv *M. tuberculosis* oraz szczepów klinicznych izolowanych od pacjentów Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Niniejszy projekt stanowi kontynuację tego kierunku badawczego. Głównym jego celem jest synteza nowych 2,4-dipodstawionych pochodnych pirydyny zawierających w swojej strukturze fragment tiosemikarbazydowy lub ugrupowanie iminowe.

Ugrupowanie nitrylowe występujące w związku wyjściowym cechuje się znaczną reaktywnością chemiczną. Poddając je działaniu różnych czynników chemicznych można je przekształcać na wiele sposobów. Chcemy to wykorzystać w syntezie nowych pochodnych tego związku. Wszystkie otrzymane substancje zostaną przebadane pod kątem aktywności przeciwprątkowej w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Na tej podstawie dokonana zostanie selekcja najbardziej i najmniej aktywnych związków. Substancje te zostaną następnie scharakteryzowane w Zespole Rentgenografii Strukturalnej i Krystalochemii Politechniki Łódzkiej pod kątem własności fizykochemicznych (rozkład potencjału elektrostatycznego, lipofilowość, pKa) oraz metodami rentgenografii strukturalnej określona zostanie ich budowa przestrzenna w celu określenia czynników struktury odpowiedzialnych za aktywność tuberkulostatyczną. Dla najbardziej aktywnych związków zaplanowano badania genetyczna w Pracowni Genetyki i Fizjologii *Mycobacterium* Instytutu Biologii Medycznej PAN w Łodzi. Umożliwią one wytypowanie ewentualnych celów molekularnych dla tych związków w komórkach *M. tuberculosis* i zaproponowanie prawdopodobnego mechanizmu działania przeciwgruźliczego. Ponadto związki te będą także przebadane pod kątem aktywności cytotoksycznej oraz przeciwbakteryjnej wobec innych rodzajów bakterii, celem wykazania ich selektywności wobec rodzaju *Mycobacterium*.

W ramach projektu zaplanowano syntezę ok. 200 nowych substancji chemicznych będących pochodnymi pikolinonitrylu oraz wyselekcjonowanie najbardziej obiecujących jako potencjalne leki przeciwgruźlicze. Gruźlica jest chorobą infekcyjną wywołaną przez kwasooporne bakterie tlenowe należące do rodziny *Mycobacteriaceae*. Zajmuje ona wiodące miejsce w raportach o zapadalności oraz śmiertelności populacji światowej. Szacuje się, że w latach 2000-2020 ok. 1 mld osób na świecie zostanie zakażonych, z czego 20% zachoruje na postać aktywną, zaś 4% umrze z jej powodu. Jako przyczyny globalnego zagrożenia prątkiem wymienia się wzrost liczby nowych szczepów wielolekoopornych MDR-TB (ang. multidrug-resistant tuberculosis), pre-XDR-TB (ang. pre-extensively resistant tuberculosis) oraz XDR-TB extensively drug-resistant tuberculosis). Leczenie gruźlicy wielolekoopornej wymaga długiego okresu, a wyleczenie uzyskuje się jedynie u 50% chorych nowo wykrytych, a wśród chorych wcześniej leczonych zaledwie u 29%. Oporne szczepy mikroorganizmów patogennych są poważnym zagrożeniem szczególnie dla pacjentów z obniżoną odpornością, a zakażenia przez nie wywołane są najczęstszym powikłaniem u osób stosujących leki immunosupresyjne oraz HIV-pozytywnych. W 2014 roku odnotowano ok. 1,2 mln przypadków gruźlicy u chorych seropozytywnych, z czego 30% zakażonych zmarło. Mykobakteriozy są jednym z najczęstszych zakażeń oportunistycznych u chorych na AIDS. Oznacza to, że forma aktywna choroby może być wywołana u tych osób przez szczepy *Mycobacterium avium complex*, grupę prątków niegruźliczych. Obniżenie odporności zwiększa podatność zachorowań nawet do 50%. Pojawienie się szczepów opornych stworzyło pilne zapotrzebowanie na bardziej skuteczne i bezpieczne leki przeciwgruźlicze. Wśród czołowych substancji przeciwgruźliczych stosowanych obecnie wymienić należy izoniazyd (INH), pirazynamid (PZA), etionamid (ETA). Niestety, najbardziej skuteczne leki syntetyczne, podobnie jak stosowane antybiotyki, np. rifampicyna (RMP), wywołują cały szereg poważnych efektów ubocznych, mogą szkodliwie wpływać na narządy wewnętrzne (wątrobę, system nerwowy, trzustkę) i wywoływać reakcje nadwrażliwości. Z tego powodu opracowanie nowych substancji leczniczych wykazujących aktywność przeciwgruźliczą jest zagadnieniem ciągle aktualnym. Istotny wpływ na rozwój nauki może mieć aspekt poznawczy projektu, którego realizacja przyczyni się do poznania nowych celów molekularnych i mechanizmów działania tuberkulostatyków. Pogłębianie wiedzy w tym zakresie jest szczególnie ważne w perspektywie problemu imigracyjnego, który dotyka obecnie Unię Europejską, Polska będąc krajem członkowskim może wkrótce stanąć przed problemem zwiększenia się liczby osób zakażonych i to najbardziej oporną formą aktywnej gruźlicy.