

Właściwości przeciwpasożytnicze oraz identyfikacja molekularnych tarcz docelowych nowych pochodnych tiosemikarbazydu i tiazolidynonu w inwazjach o etiologii *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) jest obligatoryjnym wewnątrzkomórkowym pasożytem należącym do rodzaju Apicomplexa, który ma zdolność zarażania wielu zwierząt stałocieplnych, w tym człowieka (25-30% populacji zarażona). Toksoplazmoza wywoływana przez *T. gondii* jest bardzo niebezpieczna, zwłaszcza dla kobiet w ciąży ze względu na ryzyko wrodzonej infekcji. Ponadto inwazja *T. gondii* może prowadzić do uszkodzenia mózgu, a nawet śmierci u osób z obniżoną odpornością. W cyklu życiowym *T. gondii* możemy zidentyfikować trzy stadia zakaźne: tachyzoity, bradyzoity i sporozoity. Głównym źródłem zarażenia ludzi jest spożywanie surowego lub niedogotowanego mięsa zawierającego cysty tkankowe wypełnione bradyzoitami albo wodę lub warzywa skażone glebą zawierającą oocysty z sporozoitami. Dodatkowo, pasożyt może być przenoszony horyzontalnie (zarażenia jatrogenne) poprzez transfuzję krwi lub przeszczepianie narządów lub wertykalnie z matki na płód przez łożysko. Pasożyt jest również odpowiedzialny za toksoplazmozę zwierząt hodowlanych, także tych hodowany do celów konsumpcyjnych, które ulegają zarażeniu *T. gondii* poprzez spożycie wody lub roślin z oocystami po sporulacji. Po uwolnieniu z cyst tkankowych i oocyst, odpowiednio bradyzoitów i sporozoitów, co zachodzi w jelicie, obie formy przekształcają się w tachyzoity, i jest to początek ostrej fazy toksoplazmozy. Tachyzoity pod presją rozwiniętej odpowiedzi odpornościowej organizmu gospodarza przekształcają się w powolnie dzielące się bradyzoity zamknięte w cysty, które mogą umiejscawiać się w różnych tkankach, np. nerwowej i/lub mięśniowej. Jedynym znanym żywicielem ostatecznym *T. gondii* są zwierzęta z rodziny kotowatych (*Felidae*). Koty zarażają się głównie przez drapieżnictwo pośrednich żywicieli z inwazją utajonego pasożyta. Rozmnażanie płciowe pasożyta zachodzi w jelitach kota i powoduje powstawanie oocyst. Koty wydzielają dużą liczbę oocyst (przed sporulacją) wraz z kałem przez 1-3 tygodni. W środowisku oocysty przechodzą proces sporulacji w ciągu 1-5 dni i stają się zakaźne.

Warto podkreślić, że obecnie jedyną skuteczną metodą zapobiegania zarażeniom *T. gondii* jest profilaktyka zdrowotna, szczególnie podnoszenie świadomości przyszłych matek i wczesna diagnoza kobiet w ciąży i noworodków. Nie opracowano jeszcze skutecznej metody całkowitej eliminacji pasożyta z zakażonego organizmu. Wiele leków stosowanych w leczeniu toksoplazmozy, to głównie antagoniści kwasu foliowego, np. trimetoprim i/lub sulfadiazyna. Leki te działają głównie na szybko proliferujące tachyzoity, a zatem tylko zmniejszają poziom uszkodzenia tkanek podczas ostrej fazy zarażenia. Ponadto stosowane leki powodują szereg skutków ubocznych, takich jak: reakcje alergiczne, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, arytmia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i przebarwienia skóry; w związku z czym poszukuje się leków mniej toksycznych i bardziej selektywnych. Odporność *T. gondii* na powszechnie stosowane leki jest coraz częściej obserwowana i niestety mechanizm molekularny leżący u podstaw tego zjawiska jest nadal nieznan. W związku z tym, we współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Organicznej, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, zostały zsyntetyzowane nowe pochodne tiosemikarbazydu i tiazolidynonu o udowodnionych, w doświadczeniach wstępnych, zdolnościach do hamowania penetracji i proliferacji *T. gondii* oraz niskiej toksyczności dla komórek gospodarza, jako potencjalne czynniki o aktywności anty-*Toxoplasma*.

Obecnie na świecie liczne ośrodki naukowe i kliniczne prowadzą badania mające na celu opracowanie skuteczniejszych metod zapobiegania i leczenia toksoplazmozy, a zatem jedynie kilka pochodnych tiosemikarbazydu i tiazolidynonu zostało odkrytych, jednak do chwili obecnej mechanizm molekularnego działania tych związków nie został wyjaśniony (zidentyfikowany).

Aby rozwiązać problem terapeutyczny w leczeniu toksoplazmozy proponujemy ten interdyscyplinarny projekt badawczy, który łączy badania: *in vitro*, *in silico* (bioinformatyczne), genetyczne (wykorzystanie systemu CRISPR/Cas9) oraz molekularne (białka rekombinowane). Głównym celem tego projektu jest określenie molekularnego celu(ów) dla wybranych nowych związków z pochodnych tiosemikarbazydu i tiazolidynonu, które mają najsilniejszą aktywność przeciw-*T. gondii*.