

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Wzrost oporności szeregu mikroorganizmów połączony z brakiem nowych antybiotyków stał się bardzo poważnym światowym problemem kliniczno-epidemiologicznym ostatnich lat. Dodatkowo fakt ten komplikuje pojawianie się nowych lub nawracających chorób zakaźnych. Peptydy antybakteryjne (AMPs, ang. *antimicrobial peptides*) stanowią obiecujący kierunek terapeutyczny, ponieważ (i) posiadają szerokie spektrum aktywności (bakterie, wirusy, grzyby), (ii) niski potencjał rozwoju oporności, (iii) neutralizują toksyny uwalniane przez patogeny oraz (iv) modulują odpowiedź immunologiczną gospodarza. Spośród wielu rodzin AMPs można wymienić defensyny, dermaseptyny, katelicydiny oraz temporyny. W prezentowanym projekcie zaprojektowaliśmy grupę 12 koniugatów peptydów składających się z dwóch części: jednej odpowiedzialnej za właściwości antydrobnoustrojowe (m.in. analogi temporyny-1CEb) i drugiej o dużym powinowactwie do błon fosfolipidowych oraz aktywności immunomodulacyjnej (m.in. dalargininy lub karnozyny). Koniugaty zostały zaprojektowane w oparciu o wyniki wstępne przeprowadzone dla pochodnej temporyny. Dowiodły one m.in. aktywności przeciwdrobnoustrojowej badanych peptydów względem patogenów wewnątrzkomórkowych. W połączeniu z ich zdolnością do wydajnej neutralizacji wybranych antygenów drobnoustrojów za główny cel projektu przyjęto ocenę roli proponowanych koniugatów w eliminacji patogenów wewnątrzkomórkowych posiadających te antygeny. Do analiz wybrano zarówno obligatoryjne patogeny wewnątrzkomórkowe (m. in. *Legionella pneumophila*, wirus opryszki (ang. *herpes simplex virus*, HSV), wirus koksaki (ang. *coxsackievirus*)), jak i bakterie fakultatywnie wewnątrzkomórkowe (*Staphylococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis*). Projekt zakłada wyselekcjonowanie takich koniugatów, które będą posiadać silną wewnątrzkomórkową aktywność przeciwdrobnoustrojową. Dodatkowo w naszym projekcie będziemy badać aktywność immunomodulacyjną zaprojektowanych związków, jako kluczową w ostatecznej eliminacji zakażenia. Właściwości koniugatów zostaną zbadane za pomocą szeregu testów biologicznych, które umożliwią ocenę ich toksyczności względem komórek ssaczy oraz zdolność do ich penetracji. Biorąc pod uwagę, że kationowe peptydy są uważane za nową generację antybiotyków, uzyskane wyniki będą mogły w przyszłości służyć jako doskonały punkt wyjścia do opracowania nowych leków bazujących na AMPs, które będą nakierowane na zwalczanie patogenów wewnątrzkomórkowych.