

Gruźlica wciąż stanowi poważny problem medyczny i społeczny. Jest to silnie zakaźna choroba, wywołwana przez bakterie *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*, prątek gruźlicy), często o ciężkim przebiegu, z powodu której rocznie umiera ponad milion ludzi na świecie. Chemioterapia gruźlicy wrażliwej na leki obejmuje cztery leki pierwszego rzutu: izoniazyd (INH), rifampicynę (RIF), pirazyamid (PZA) i etambutol (EMB) przez pierwsze 2 miesiące leczenia, a następnie INH i RIF przez kolejne 4 miesiące leczenia. Narastającym zjawiskiem jest lekooporności prątków. Alarmującym problemem staje się gruźlica wielolekooporna (MDR-TB, *multidrug resistant tuberculosis*) definiowana jako oporność na co najmniej izoniazyd i rifampicynę, a w ostatnich latach gruźlica z lekoopornością wielolekową o rozszerzonej oporności prątków (XDR-TB, *extensively drug resistant tuberculosis*) na izoniazyd, rifampicynę oraz fluorochinolony, jak również gruźlica całkowicie oporna na leczenie (TDR-TB, *totally drug-resistant tuberculosis*).

Schemat leczenia czterolekowego wprowadzono ponad 40 lat temu, ale pojawienie się oporności wielolekowej wymusza identyfikację nowych celów i leków do wyleczenia gruźlicy. Przez prawie pięć dekad proces opracowywania leków przeciw gruźlicy pozostawał w zastoju. Dopiero w ciągu ostatnich 10 lat wprowadzono nowe leki, w tym bedaquiline (Sirturo®, 3 faza badań klinicznych), delamanid (Deltiba®, 3 faza badań klinicznych), pretomanid (3 faza badań klinicznych), sutezolid (2 faza badań klinicznych). Te nowe leki działają na różne cele biologiczne jak biosynteza ściany komórkowej bakterii, synteza białek, synteza DNA/RNA lub metabolizm. Posiadają one niestety szereg skutków ubocznych; Sirturo i Deltiba mogą wywoływać arytmie, zaleca się ich stosowanie tylko u pacjentów, u których inne metody leczenia zawodzą.

Synteza organiczna odgrywa istotną rolę w rozwoju nowych leków, ze względu na możliwość modyfikacji struktury chemicznej aktywnych związków biologicznych, a tym samym ich aktywności biologicznej. Chemiczna modyfikacja aktywnych cząsteczek może skutkować zwiększeniem, zmniejszeniem, modyfikacją aktywności biologicznej lub powstaniem nowych cząsteczek, oddziaływujących z innymi celami biologicznymi niż ich odpowiedniki niemodyfikowane. Takie postępowanie sprzyja otrzymaniu różnych struktur, co prowadzi do opracowania lepszych i skuteczniejszych środków leczniczych.

**W tym projekcie będziemy zajmować się modyfikacją struktury znanych leków przeciwgruźliczych mając na uwadze myśl laureata Nagrody Nobla z 1988 roku Sir James Whyte Black'a, że "najbardziej skuteczną drogą w poszukiwaniu nowych leków jest rozpoczęcie od starego, znanego leku". Dlatego też głównym celem projektu jest modyfikacja izoniazydu i rifamycyny. Do modyfikacji wykorzystamy bor i tworzone przez niego struktury wielościenne - klaster boru - karborany i metalokarborany.**

Karborany to związki o ogólnym wzorze sumarycznym  $C_2B_{n-2}H_n$ . Największym zainteresowaniem cieszą się tzw. duże karborany (dikarba-closo-dodekaborany,  $C_{10}B_{10}H_{12}$ ) najczęściej wykorzystywane do modyfikacji cząsteczek i biocząsteczek. Pochodne karboranów zawierające w swojej strukturze jon metalu (np. Co, Fe, Cr) to metalokarborany. Te dwie grupy związków wykazują ogromny potencjał farmaceutyczny ze względu na: sztywną, klatkową budowę utrzymującą podstawniki w określonym położeniu, oddziaływanie z biocząsteczkami tworząc nietypowe wiązania protonowo-wodorkowe, lipofilowość (można nią sterować w zależności od zastosowanego izomeru klastra), kinetyczną stabilność i oporność na utlenienie, abiotyczność (co daje stabilność w środowisku biologicznym i nierozpoznawalność przez enzymy). Bogata i różnorodna chemia tych związków umożliwia badaczom wykorzystanie klastrów boru do syntezy cząsteczek o interesujących właściwościach fizykochemicznych i biologicznych.

W naszym projekcie bazujemy na obiecujących wynikach badań wstępnych, w ramach których opracowaliśmy metody syntezy 12 koniugatów izoniazyd-klaster karboranylowy. Jeden z otrzymanych koniugatów był aktywny wobec patogennego szczepu *Mtb* H37Rv w stężeniu takim jak izoniazyd, a co najważniejsze wszystkie koniugaty były aktywne wobec mutantu *Mtb*  $\Delta katG$ , który nie jest wrażliwy na izoniazyd. W ramach tego projektu zwiększymy bibliotekę koniugatów izoniazyd-klaster karboranylowy, jak również otrzymamy, po raz pierwszy, koniugaty rifamycyna-klaster boru. Określimy ich właściwości fizykochemiczne (lipofilowość, rozpuszczalność, zdolność przenikania przez błony biologiczne), które mogą mieć wpływ na aktywność biologiczną. W szeroko zakrojonych badaniach biologicznych, *in vitro*, zbadamy, czy związki będą hamowały wzrost szczepu dzikiego *Mtb* jak również mutantów opornych na INH/RIF. Dodatkowo sprawdzimy, czy wybrane związki będą hamowały aktywność docelowych białek INH/RIF, a także innych niezbędnych enzymów *Mtb*.

Projekt ten jest projektem wielodyscyplinarny i łączy chemię organiczną, nieorganiczną oraz mikrobiologię. Jego realizacja może przyczynić się do identyfikacji nowych substancji aktywnych wobec *Mtb* jak i szczepów lekoopornych. Dodatkowo przeprowadzone badania przyczynią się do wzbogacenia wiedzy w zakresie klastrów boru i ich w wykorzystywaniu w chemii medycznej do opracowywania nowych substancji aktywnych biologicznie.