

Mycobacterium tuberculosis (*M. tb*) został zidentyfikowany w 1882 roku przez Roberta Kocha jako czynnik etiologiczny gruźlicy (TB). Obecnie prątek gruźlicy pozostaje głównym zagrożeniem dla zdrowia publicznego z wysoką śmiertelnością i zachorowalnością na całym świecie. Każdego roku gruźlica odpowiada za 1,5 miliona zgonów i 10 milionów nowych zachorowań. Szacuje się, że jedna trzecia populacji ludzkiej jest zarażona w sposób utajony prątkami gruźlicy, a u około 5% z nich rozwinię się aktywna gruźlica. *M. tb* jest patogenem wewnątrzkomórkowym, zdolnym do namnażania się w ludzkich profesjonalnych fagocytach, a jego cykl życiowy obejmuje długi stan utrzymywania się w postaci utajonej. Prątki gruźlicy podczas infekcji znajdują się w różnych fazach metabolicznych i niszach ekologicznych, pozakomórkowo i wewnątrzkomórkowo, we wczesnych i późnych ziarniniakach i są niezwykle trudne do wyeliminowania, nawet jeśli wykazują wrażliwość na leki przeciwgruźlicze pierwszego rzutu. Rodzaj *Mycobacterium* obejmuje 150 innych gatunków prątków (prątki niegruźlicze, NTM), w tym *M. leprae*, czynnik wywołujący trąd oraz 25 gatunków, o których wiadomo, że powodują choroby u ludzi. Gatunki NTM są uważane za nowe zagrożenie dla populacji z obniżoną odpornością, głównie u pacjentów poddawanych terapii immunosupresyjnej lub chorych na AIDS. NTM są szeroko rozpowszechnione w środowisku, a ich infekcje są trudne do zdiagnozowania i leczenia. Szczepy NTM wywołują głównie infekcje płuc, które na podstawie obserwacji klinicznych trudno odróżnić od gruźlicy, a także są odpowiedzialne za infekcje skóry i tkanek miękkich. NTM wykazują wysoką odporność na czynniki środowiska dzięki swojej hydrofobowości, która pozwala na tworzenie biofilmów i aerozoli. Leczenie chorób związanych z NTM jest w dużej mierze empiryczne, bardzo kosztowne, trwa 18 miesięcy i często wiąże się ze skutkami ubocznymi terapii. Gruźlica wywołana przez szczepy lekooporne jest chorobą w pełni uleczalną, jej terapia trwa sześć miesięcy i wymaga stosowania czterech leków. Poważnym problemem jest lekooporna gruźlica, której leczenie jest długotrwałe (do 18 miesięcy), bardzo kosztowne i skuteczne tylko w około 50% przypadków, a w skrajnych przypadkach cofa proces leczenia do ery przedantybiotykowej. Wzrost lekooporności szczepów *M.tb* oraz współzakażenia wirusem HIV stanowią poważne wyzwania dla zdrowia publicznego na całym świecie. **Dlatego pilnie potrzebne jest opracowanie alternatywnych strategii medycznych opartych na lekach nowej generacji, aby skutecznie leczyć lekooporną gruźlicę, skrócić czas trwania obecnych terapii oraz zminimalizować toksyczność i koszt stosowanych leków przeciwgruźliczych.** We wstępnych badaniach zidentyfikowaliśmy sześć obiecujących związków zdolnych do zabijania prątków gruźlicy w bardzo niskich stężeniach i niewykazujących cytotoksyczności w stosunku do komórek ludzkich. **Głównym celem tego projektu jest opracowanie i ocena biblioteki związków skutecznych przeciwko aktywnym metabolicznie *M.tb* i/lub *M. abscessus*, prątkom w stanie latencji, tworzącym biofilmy, znajdującym się w makrofagach, jak również podczas infekcji u myszy.** Po pierwsze, stosując różne podejścia genetyczne, zidentyfikujemy cele molekularne w komórkach bakterii dla wyselekcjonowanych w badaniach wstępnych związków. Następnie opracowana zostanie biblioteka optymalnych związków o maksymalnej skuteczności wiązania z cząsteczką docelową, dla każdej zidentyfikowanej grupy związków. Dedykowane biblioteki analogów tych związków zostaną przygotowane z wykorzystaniem danych strukturalnych, analizy *in silico* i wiedzy z zakresu chemii medycznej. Związki zostaną wybrane spośród dostępnych na rynku lub zsyntetyzowane przez ekspertów chemii medycznej. Wybrane związki zostaną przebadane fenotypowo pod kątem ich aktywności bójczej dla *M. tb* i *M. abscessus*. Następnie aktywności bójcze związków zostaną ocenione z wykorzystaniem szczepów klinicznych, dojrzałych biofilmów, prątków niereplikujących, latentnych, oraz bakterii zdeponowanych w ludzkich fagocytach. Cytotoksyczność wybranych związków zostanie również określona przy użyciu linii komórek wątroby i nerek. Najbardziej obiecujące związki, bakteriobójcze w stosunku do prątków w różnych stadiach metabolicznych, zostaną ocenione pod kątem właściwości farmakokinetycznych *in vitro* oraz w organizmie myszy. Najlepsi kandydaci na leki zostaną wykorzystani do leczenia infekcji *M. tb* i *M. abscessus* u myszy pojedynczo, jak również w połączeniu z obecnie stosowanymi lekami. Oceniony zostanie również potencjalny efekt uboczny kandydatów na leki. **Projekt zakończony sukcesem dostarczy nowe, dobrze scharakteryzowane potencjalne leki przeciwgruźlicze, które będą mogły wejść w fazę badań klinicznych.**