Coraz szybsze pojawianie się patogenów wielolekoopornych stanowi ogromne zagrożenie dla zdrowia publicznego i stwarza zapotrzebowanie na nowe antybiotyki. Przy coraz mniejszej skuteczności antybiotyków leczenie nawet powszechnych chorób zakaźnych jest coraz trudniejsze lub wręcz niemożliwe. Co ważne, rozprzestrzenianie się oporności na antybiotyki podważa wszystkie metody leczenia, które w dużym stopniu opierają się na antybiotykach, takie jak operacje chirurgiczne, przeszczepy narządów lub terapie przeciwnowotworowe. W ten sposób infekcje bakteryjne stają się głównym zagrożeniem dla nowoczesnych systemów opieki zdrowotnej.

Peptydy przeciwdrobnoustrojowe (antimicrobial peptides, AMP) stanowią atrakcyjną alternatywę dla konwencjonalnych antybiotyków. AMP to naturalnie występujące cząsteczki, które zapewniają pierwszą linię obrony przed infekcjami we wszystkich organizmach wielokomórkowych. AMP wykazują dużą różnorodność w sekwencji aminokwasów, ale wszystkie mają wspólną cechę strukturalną – amfipatyczną strukturę z wyraźnymi dodatnio naładowanymi i hydrofobowymi regionami. Ta amfipatyczna struktura ułatwia selektywne oddziaływanie elektrostatyczne z ujemnie naładowanymi błonami bakteryjnymi względem obojętnych błon ssaczych. W rezultacie AMP mają szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego i niską toksyczność.

Podstawa selektywności i mechanizm działania AMP jest inny niż klasycznych antybiotyków. Klasyczne antybiotyki działają poprzez hamowanie określonych enzymów lub procesów, co czyni je podatnymi na rozwój oporności u bakterii. Co więcej, klasyczne antybiotyki celują w szybko dzielące się komórki, co czyni je bezsilnymi wobec uśpionych bakterii tworzących biofilm. Selektywność AMP opiera się na odrębnym składzie błon bakteryjnych i ssaczych; a membranolityczny mechanizm działania zapewnia szybkie zabijanie komórek bakteryjnych i utrudnia rozwój oporności bakterii na AMP. Jednak naturalne AMP wykazują wiele ograniczeń w ich zastosowaniu jako leków przeciwbakteryjnych, takich jak niska stabilność ze względu na szybki metabolizm i degradację proteolityczną, immunogenność oraz słabe właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Głównym celem tego projektu jest otrzymanie ultrakrótkich kationowych peptydów zawierających metalokarborany o silnej aktywności wobec bakterii Gram-ujemnych i dobrej biokompatybilności. Peptydy będą miały strukturę amfipatyczną i aktywność podobną do AMP. W projekcie planujemy zsyntetyzować bibliotekę peptydów zawierających metalokarborany i określić ich aktywność przeciwbakteryjną oraz mechanizm działania, biokompatybilność, aktywność immunomodulacyjną oraz zdolność do samoorganizacji w nanostruktury. W wyniku projektu spodziewamy się zidentyfikować peptydy o wysokiej aktywności antybakteryjnej i dobrej selektywności, a także poszerzyć naszą wiedzę na temat molekularnych zasad działania metalokarboranów i peptydów zawierających metalokarborany w układach biologicznych.