

Inhibitory niemewalonowego szlaku biosyntezy izoprenoidów - nowy rodzaj antybiotyków w walce z gruźlicą i malarią.

Malaria i gruźlica stanowią dwie z najbardziej niebezpiecznych chorób zakaźnych znanych ludzkości. Według WHO w 2022 roku odnotowano około 249 milionów nowych przypadków zachorowania na malarię oraz 608 tysięcy zgonów, spośród których 76% stanowiły dzieci poniżej 5 roku życia. Równolegle, WHO oszacowało liczbę odnotowanych nowych przypadków gruźlicy w 2023 roku na około 10,8 miliona, natomiast liczbę przypadków śmiertelnych na 1,25 miliona. Ponadto, podczas pandemii COVID-19 odnotowano więcej przypadków zachorowania na malarię i gruźlicę niż we wcześniejszych latach, co odwróciło spadkowy trend liczby zachorowań na te dwie groźne choroby. Warto również zauważyć, że prognozy ekspertów wskazują na wysokie ryzyko powrotu malarii do Europy w najbliższych latach ze względu na postępujące zmiany klimatyczne.

Stosowanie skutecznych antybiotyków jest kluczowe w prewencji oraz leczeniu chorób zakaźnych. Gwałtowny rozwój antybiotykooporności, spowodowany głównie niewłaściwym i nadmiernym stosowaniem antybiotyków w medycynie i produkcji żywności, stanowi poważne zagrożenie dla skuteczności dotychczas stosowanych terapii z wykorzystaniem znanych antybiotyków. Rozwój takich patogenów jak antybiotykooporne szczepy *Mycobacterium tuberculosis* lub odporne na artemizynę szczepy *Plasmodium falciparum*, dodatkowo podkreśla znaczenie problemu antybiotykooporności. Jednym z głównych elementów przedstawionego przez WHO planu zwalczania tego problemu (ang. WHO's Global Action Plan on Antimicrobial Resistance) jest opracowanie nowych, skutecznych leków. Ważne jest jednak aby leki te posiadały inny mechanizm działania niż obecnie stosowane. Tego typu podejście może w znaczący sposób ograniczyć szansę występowania oporności wielolekowej wielu patogenów.

Biorąc pod uwagę powyższe, inhibitory niemewalonowego szlaku biosyntezy izoprenoidów mogą stanowić nową klasę antybiotyków o nietypowym mechanizmie działania. Jest bardzo prawdopodobne, że tego typu związki mogą być bezpiecznymi i skutecznymi lekami. Wynika to z faktu, że szlak niemewalonowy występuje u wielu patogenów, takich jak *M. tuberculosis* lub *P. falciparum*, natomiast nie występuje on u ludzi, co czyni ten szlak atrakcyjnym celem działania antybiotyków. Warto zaznaczyć, że dotychczas opisane inhibitory szlaku niemewalonowego to głównie proste struktury, których synteza nie wymaga stosowania skomplikowanych, czasochłonnych i przede wszystkim kosztownych procedur. Patrząc pod kątem dalszego rozwoju, jest to niewątpliwie ogromna zaleta tych związków, szczególnie biorąc pod uwagę, że docelowymi odbiorcami leków przeciw gruźlicy i malarii są kraje rozwijające się.

Wstępne badania kliniczne najbardziej znanego inhibitora szlaku niemewalonowego – fosmidomycyny – jako leku przeciwmalarycznego są bardzo obiecujące, jednak niska biodostępność i krótki biologiczny czas półtrwania fosmidomycyny utrudnia jej wykorzystanie w medycynie. Ponadto, pomimo skutecznego hamowania kluczowego etapu szlaku niemewalonowego *in vitro*, fosmidomycyna nie hamuje wzrostu żywych komórek *M. tuberculosis*, w związku z czym nie może ona być wykorzystana do leczenia gruźlicy. Dzieje się tak ze względu na brak jej wchłaniania do komórek bakterii, czego przyczyną jest to struktura chemiczna tego związku. Nasz projekt ma na celu rozwiązanie wyżej wymienionych problemów poprzez opracowanie nowych inhibitorów szlaku niemewalonowego, o lepszych właściwościach farmakologicznych oraz odmiennej strukturze chemicznej, które będą stanowić nową klasę antybiotyków.