

Coraz szybsze pojawianie się patogenów wielolekoopornych (MDR) stanowi ogromne zagrożenie dla zdrowia publicznego i stwarza zapotrzebowanie na nowe antybiotyki. Ponieważ antybiotyki są coraz mniej skuteczne, leczenie nawet powszechnych chorób zakaźnych jest trudniejsze lub wręcz niemożliwe. Co ważne, rozprzestrzenianie się antybiotykooporności zagraża wszystkim terapiom, które w dużej mierze opierają się na antybiotykach, takim jak operacje, przeszczepy narządów lub terapie przeciwnowotworowe. W ten sposób infekcje bakteryjne stają się poważnym zagrożeniem dla naszych nowoczesnych systemów opieki zdrowotnej.

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

Podstawa selektywności i mechanizmu działania AMP różni się od 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. Natomiast, selektywność AMP opiera się na odrębnym składzie błon bakteryjnych i ssaczych; a membranolityczny mechanizm działania zapewnia szybkie zabijanie i powstrzymuje bakterie przed rozwojem oporności na AMP. Jednak naturalne AMP wykazują wiele ograniczeń w ich stosowaniu jako leków przeciwbakteryjnych, takich jak niska stabilność spowodowana szybkim metabolizmem i degradacją proteolityczną, immunogenność oraz niekorzystne właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

Peptydomimetyki mają udoskonaloną biodostępność i stabilność metaboliczną, zachowując jednocześnie profil aktywności i selektywności podobne do AMP. Ponadto, często wykazują obniżoną toksyczność w porównaniu z naturalnymi AMP. W tym projekcie naszym głównym celem jest uzyskanie peptydomimetyków zawierających metalokarborany, które wykazują silne działanie przeciwbakteryjne, wysoką selektywność i odporność na rozwój oporności u bakterii. Badania zaplanowane w tym projekcie pozwolą nam zidentyfikować peptydomimetyki o najlepszym działaniu przeciwbakteryjnym oraz zrozumieć, na poziomie molekularnym, przyczyny obserwowanych efektów biologicznych.