

Projekt: **ROLA PRODUKTÓW NATURALNYCH W PRZEWYCIĘŻANIU LEKOOPORNOŚCI
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***

Kierownik: Elwira SIENIAWSKA

Konsorcjum: Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc oraz Uniwersytet
Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Konkurs: Opus 45

Celem projektu jest określenie synergistycznego mechanizmu działania antybiotyków oraz produktów naturalnych (adiuwantów) wobec *Mycobacterium tuberculosis in vitro* poprzez zastosowanie innowacyjnego połączenia metabolomiki, transkryptomiki i bioinformatyki oraz walidację wybranych kombinacji *in vivo* na zwierzęcym modelu gruźlicy u danio pręgowanego (*Danio rerio*).

Proponowany projekt badawczy jest odpowiedzią na narastający zarówno w Polsce jak i na świecie problem lekooporności w leczeniu gruźlicy (TB). Gruźlicę wywołuje bakteria *Mycobacterium tuberculosis* posiadająca specyficzną woskową otoczką zewnętrzną, która jest nieprzepuszczalna dla leków oraz innych związków wykorzystywanych w terapii tej choroby. Ryfampicyna, podstawowy lek stosowany w leczeniu wrażliwej gruźlicy, została wprowadzona ponad 70 lat temu. Standardowe schematy leczenia są czasochłonne, a także często nieskuteczne ze względu na wzrost liczby gruźlicy wysoce lekoopornej (XDR-TB), definiowanej jako gruźlica oporna na wiele leków (MDR-TB) z dodatkową opornością na co najmniej jeden z fluorochinolonów oraz jeden środków stosowanych do wstrzykiwania. Terapia XDR-TB trwa zazwyczaj ok. 5 lat i często obciążona jest niską skutecznością, co może zakończyć się śmiercią pacjenta. W dobie globalnych ruchów populacyjnych pojawienie się MDR-TB i XDR-TB sprawia, że leczenie gruźlicy jest ciągłym, a obecnie coraz ważniejszym wyzwaniem. Rosnąca liczba uchodźców ekonomicznych przekraczających masowo granice, jak i zwiększający się ruch osób związany z globalizacją zmieniła stan epidemiologiczny w wielu krajach, co w znacznym stopniu zwiększyło możliwości rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych. Jednocześnie jedyna licencjonowana szczepionka [Bacillus Calmette-Guérin (BCG)] do zapobiegania gruźlicy, która została wprowadzona prawie 100 lat temu, może zapobiegać rozwojowi ciężkich postaci gruźlicy u dzieci, jednakże nie jest skuteczna u dorosłych. Wobec powyższego, charakterystyka zmian metabolicznych bakterii pod wpływem synergistycznego działania antybiotyków i naturalnych adiuwantów będzie przydatna zarówno do zrozumienia mechanizmu ich działania oraz do opracowania nowych terapii wspomagających leczenie gruźlicy.

W projekcie wykorzystujemy integrację transkryptomiki i metabolomiki. Transkryptomika dostarcza informacji o funkcjonalnych elementach genomu i ujawnia globalne profile ekspresji genów w komórkach bakteryjnych. Opisuje związek między genami, transkryptami jak i fenotypem, co obrazuje stan metaboliczny komórek. Metabolomika odzwierciedla końcowe produkty transkrypcyjnej, translacyjnej i enzymatycznej aktywności komórki, a tym samym ujawnia informacje o stanie metabolicznym bakterii zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i stresowych. Połączenie obu strategii pozwoli opisać i zrozumieć funkcjonalne korelacje między genami o zróżnicowanej ekspresji, a zaburzeniami metabolizmu komórkowego w celu zidentyfikowania szlaków metabolicznych, na które wpływ ma działanie związków przeciwdrobnoustrojowych. Kolejnym krokiem jest walidacja aktywności *in vivo* w modelu gruźlicy u danio pręgowanego. Otrzymane wyniki będą przydatne przy opracowywaniu nowych lub walidacji istniejących terapii wspomagających zwalczanie gruźlicy. Zastosowanie nowoczesnych technik badawczych związanych z metabolizmem komórkowym oraz wpływem kombinacji antybiotyków i adiuwantów na ekspresję materiału genetycznego bakterii w połączeniu z użyciem najnowszego modelu zwierzęcego (*Danio rerio*) wykorzystywanego w badaniach gruźlicy pozwoli na odkrycie potencjału substancji naturalnych we wspomaganiu antybiotykoterapii gruźlicy.