

Rosnące zagrożenie chorobami grzybiczymi opornymi na leczenie staje się poważnym problemem społecznym. Co więcej, przy ograniczonej liczbie klas leków dostępnych do leczenia chorób grzybiczych, konieczne jest skoncentrowanie wysiłków zarówno na odkrywaniu nowych klas związków, jak i na zgłębieniu wiedzy o niedostatecznie zbadanych celach spośród białek grzybów.

W ramach projektu, w celu opracowania związków przeciwgrzybiczych wykorzystamy dwie innowacyjne technologie przesiewowe o wysokiej przepustowości – poszukiwanie tzw. elicitorów (ang. elicitor screening) i przeszukiwanie biblioteki mRNA (ang. mRNA display).

Elicitor screening wykorzystuje biblioteki małych cząsteczek do odblokowania wyciszonych szlaków biosyntezy u bakterii do produkcji różnego rodzaju bioaktywnych cząsteczek. Łącząc to z fenotypowym testem hamowania wzrostu grzybów, możemy efektywnie badać tę "ciemną materię" naturalnych produktów w poszukiwaniu związków będących kandydatami na nowe leki przeciwgrzybicze.

Nasze drugie podejście, mRNA display, jest skierowane na białka grzybów. Wykorzystuje bezkomórkowe systemy transkrypcji i translacji do generowania dużych bibliotek peptydów znakowanych RNA do badań przesiewowych przeciwko celom białkowym. Biblioteki peptydów są nanoszone na złożę z danym białkiem i poddane selekcji pod kątem wiązania do wybranego celu białkowego. Przestrzeń chemiczna peptydów jest rozszerzana poprzez włączenie makrocyclizacji i dodanie niestandardowych bloków budulcowych w celu zwiększenia podobieństwa do leków.

W kolejnych etapach projektu opartych o chemię medyczną, związki będące kandydatami na nowe leki będą optymalizowane pod kątem siły działania przeciwgrzybiczego, toksyczności i korzystnych właściwości leków. Ponadto przeprowadzimy identyfikację białek będących ich celem i zbadamy sposób ich działania za pomocą testów biochemicznych i krytalografii.

Naszym celem jest wygenerowanie zweryfikowanych związków stanowiących nowe klasy leków przeciwgrzybiczych lub takich, które działają przeciwko niedostatecznie jeszcze zbadanym białkom grzybów. Takie związki mogłyby być dalej rozwijane umożliwiając ich zastosowanie kliniczne.