

Hamowanie enzymów szlaku ratunkowego puryn pasożyta jako nowe podejście do zwalczania infekcji *H. pylori*, w tym wywołanych przez szczepy odporne na dostępne antybiotyki

Odkryta około 40 lat temu bakteria *Helicobacter pylori*, zasiedlająca ścianę żołądka, powoduje poważne problemy zdrowotne na całym świecie. Szacuje się, że ponad połowa światowej populacji jest zarażona *H. pylori*, a w niektórych krajach lub określonych grupach wiekowych - nawet 80%. Wiele szczepów *H. pylori* powoduje infekcje przebiegające bezobjawowo, jednak około 10-20% zakażonych osób zapada na choroby takie jak przewlekłe zapalenie żołądka, wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, natomiast u około 1% pacjentów rozwija się rak żołądka lub chłoniak typu MALT. Dlatego też bakteria *H. pylori* uważana jest za jeden z najgroźniejszych patogenów człowieka.

Szczepionka przeciwko zakażeniu *H. pylori* nie jest dostępna, a istniejące terapie, choć składają się z co najmniej dwóch, a częściej trzech lub czterech leków, w około 20% przypadków są nieskuteczne ze względu na antybiotykooporność wielu szczepów bakterii. W związku z tym potrzebne są nowe podejścia do zwalczania *H. pylori*, które będą wykorzystywać inne cele molekularne i inne molekularne mechanizmy działania niż te wykorzystywane przez obecne leki. Takim właśnie badaniom poświęcony jest ten projekt.

Niektóre organizmy, w tym niektóre patogeny, nie są w stanie syntetyzować *de novo* „cegiełek” niezbędnych do budowy kwasów nukleinowych DNA i RNA. Te „cegiełki” to purynowe i pirymidynowe zasady nukleinowe oraz ich nukleozydy i nukleotydy. Dlatego rozwój takich organizmów zależy całkowicie od szlaku metabolicznego znanego jako szlak ratunkowy, w którym „cegiełki” te są odzyskiwane z „odpadów” metabolicznych. Zablokowanie takiego szlaku pozbawia zatem takie organizmy zdolności do syntezy DNA i RNA, a tym samym powinno hamować ich namnażanie. Stosunkowo niedawno odkryto, że *H. pylori* jest właśnie takim organizmem, który nie jest w stanie przeprowadzić syntezy *de novo* purynowych „cegiełek budulcowych” DNA i RNA, co sprawia, że enzymy należące do szlaku odzyskiwania puryn są obiecującymi nowymi celami molekularnymi do zwalczania tej bakterii.

W naszym poprzednim projekcie, stosując metody inżynierii genetycznej, otrzymaliśmy dwa enzymy ze szlaku odzyskiwania puryn *H. pylori*, fosforylazę nukleozydów purynowych (PNP) i syntetazę adenilobursztynianową (AdSS). Wykorzystując różne metody biofizyczne i biochemiczne zbadaliśmy właściwości PNP i AdSS na poziomie molekularnym oraz zidentyfikowaliśmy związki chemiczne (tzw. inhibitory), które hamują działanie tych enzymów. Następnie wykazaliśmy, że obecność takich związków w kulturach bakteryjnych *H. pylori* hamuje namnażanie się bakterii. Wykazaliśmy zatem, że inhibitory PNP i AdSS są dobrymi kandydatami na leki przeciwko *H. pylori*.

W obecnym projekcie chcemy zrobić krok naprzód i zoptymalizować interakcje tych inhibitorów z docelowymi enzymami, PNP i AdSS, aby obniżyć ilość inhibitora niezbędną do podania w celu zapobiegania namnażaniu się bakterii. Jest to ważne, ponieważ konieczność podawania dużej ilości takiego inhibitora może uniemożliwić mu przejście badań klinicznych z powodu wywoływania niepożądanych skutków ubocznych. Sprawdzimy również wpływ tych związków na szczepy *H. pylori* odporne na znane antybiotyki stosowane obecnie w terapiach anti-*H. pylori*. Jak wspomniano powyżej, wszystkie terapie mające na celu eradykację *H. pylori* składają się z co najmniej dwóch leków. Nowe leki najprawdopodobniej będą również podawane jako składnik terapii w połączeniu z innymi lekami. Dlatego sprawdzimy również wpływ na hodowle bakteryjne *H. pylori* różnych kombinacji złożonych z leków stosowanych obecnie do zwalczania *H. pylori*, w których jeden ze składników zostanie zastąpiony inhibitorem PNP lub AdSS spośród zidentyfikowanych w ramach naszych projektów.

Dlatego też, jeśli cele projektu zostaną osiągnięte, inhibitory PNP i AdSS mogą w przyszłości stać się nowym rodzajem leków do zwalczania zakażeń *H. pylori*, działającym w oparciu o inny mechanizm molekularny niż leki już znane i stosowane obecnie. Pozwoli to nie tylko na zmniejszenie zużycia obecnie stosowanych antybiotyków, ale także pomoże w walce z szczepami *H. pylori* opornymi na obecnie dostępne terapie.