

Dizajn, syntéza a štúdium mechanizmu účinku nových originálnych heterocyklických zlúčenín, ktoré majú aktivitu voči latentnej tuberkulóze

Číslo zmluvy projektu: 0395/ 2016

Názov prijímateľa dotácie (organizácie): Univerzita Komenského,
Bratislava

Zodpovedný riešiteľ: Doc. RNDr. Katarína Mikušová, DrSc.

Prezentácia projektu – 2. rok riešenia



Tuberkulóza dnes...

- TBC je najčastejšou príčinou úmrtia pacientov chorých na AIDS a patrí medzi 10 najčastejších príčin úmrtí globálne
- V roku 2016 pribudlo **10.4 miliónov** nových prípadov TBC; **1,7 milióna** ľudí TBC podľahlo
- Na Slovensku je situácia stabilizovaná. V roku 2017:
 - bolo hlásených 249 ochorení ľudí na tuberkulózu, čo je o 47 prípadov menej ako v roku 2016
 - na tuberkulózu zomrelo 15 pacientov a nebol zhlásený ani jeden prípad koinfekcie mykobakteriôzy a HIV infekcie
 - multirezistentnými a X-liekovorezistentnými kmeňmi tuberkulózných mykobaktérií bolo infikovaných 15 pacientov
- **Problém:** rezistentné formy TBC, latentná TBC



Ciele projektu pre celé obdobie

- **Vedecké ciele:** syntéza nových derivátov v troch skupinách heterocyklických zlúčenín - 2-tiopyridínov, tienopyrimidínov a pyranoindolov s vysokou aktivitou voči rastúcim aj dormantným formám *Mycobacterium tuberculosis*; zistenie mechanizmu pôsobenia týchto molekúl, čo je podmienkou pre úspešný vývoj nového lieku.
- **Ciele v oblasti skvalitňovania infraštruktúry výskumu a vývoja:** vybudovanie laboratória BL3 s 3. úrovňou ochrany pre prácu s patogénnymi virulentnými kmeňmi *M. tuberculosis*.

Vedecké ciele pre 2. rok

- 2.1. Evaluácia podmienok značenia vyvinutých pre *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra pre potreby *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv a kmeň ss18b, optimalizácia podmienok.
- 2.2. Evaluácia efektu vybraných 2-tiopyridínov voči *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv a kmeňu ss18b pomocou vyvinutých metód.
- 2.3. Evaluácia efektov vedúcich 2-tiopyridínov a pyranoindolových derivátov voči *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv a kmeňu ss18b pomocou vyvinutých metód.
- 2.4. Štúdium vplyvu vedúcich 2-tiopyridínov a pyranoindolových derivátov na aktivity vybraných esenciálnych enzýmov a protónový gradient v mykobaktériách.
- 2.5. Evaluácia efektov vedúcich tienopyrimidínových derivátov na metabolizmus *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv pomocou vyvinutých metód.
- 2.6. Príprava publikácií vo vedeckých časopisoch indexovaných v databáze Scopus alebo v databáze WEB of Science.
- 2.7. Prezentácia a diseminácia získaných výsledkov.

Výsledky/výstupy:

1. Příprava publikací vo vedeckých časopisoch

- **Tiopyridíny:**

Elena Salina, **Stanislav Huszár, Júlia Zemanová**, Jan Keruchenko, Olga Riabova, Elena Kazakova, Artyom Grigorov, Tatyana Azhikina, Arseny Kaprelyants, **Katarína Mikušová**, Vadim Makarov: v revíznom konaní

- **Tienopyrimidíny:**

Laurent R. Chiarelli, Marcello Manfredi, Elena Salina, Beatrice Silvia Orena, Giorgia Mori, Tatyana Azhikina, Olga Riabova, Alexander Lepioshkin, Fabio Gosetti, Arianna Buzzi, Giulia Degiacomi, **Martin Forbak, Jan Madacki, Katarína Mikušová, Jana Korduláková**, Emilio Marengo, Stewart T. Cole, Giovanna Riccardi, Vadim Makarov, Maria Rosalia Pasca: v poslednom štádiu prípravy

- **Ďalšie publikácie**

Mikušová, K.; Ekins, S., **Learning from the past for TB drug discovery in the future**, Drug Discovery Today 2017, 22 (3), 534-545

Chiarelli LR, Mori G, Orena BS, Esposito M, Lane T, de Jesus Lopes Ribeiro AL, Degiacomi G, **Zemanová J, Szádocka S, Huszár S, Palčeková Z**, Manfredi M, Gosetti F, Lelièvre J, Ballell L, Kazakova E, Makarov V, Marengo E, **Mikusova K**, Cole ST, Riccardi G, Ekins S, Pasca MR: **A multitarget approach to drug discovery inhibiting *Mycobacterium tuberculosis* PyrG and PanK**, Sci Rep. 2018 Feb 16;8(1):3187.

Výsledky/výstupy:

2. Prezentácia a diseminácia získaných výsledkov

- **Účasť na konferencii** *Gordon Research Conference: Tuberculosis Drug Discovery and Development*, 25. až 30. júna 2017, Lucca, Taliansko)
*Poster: K. Mikušová, J. Korduláková, S. Szadocká, M. Sabbah, S. Huszár, J. Zemanová, V. Makarov, C. Abell: **What does the drug do to the bug? Is there a role for old-fashioned biochemistry in current TB drug development?***

- **Spolupráca:**

Science Park, New Huangpu District, Guangzhou, Čína

Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgicko

Institut Pasteur de Lille, Francúzsko

a ďalšie

Výsledky/výstupy:

3. Otvorenie laboratória s 3. úrovňou ochrany pre prácu s patogénnymi mykobaktériami



Dr. Vadim Makarov



Doc. Jana Korduláková