

"Amfoterycyna B - stary lek, nowe idee"

Mariusz Gagoś, Katedra Biologii Komórki INB UMCS w Lublinie

Grzyby są organizmami wszechobecnymi w środowisku, szacuje się, że wraz z każdym oddechem do organizmu człowieka dostaje się aż do 10 spor grzybowych. Częstość występowania i śmiertelność wywołana infekcjami grzybiczymi w ciągu ostatnich lat dramatycznie wzrosła. Co roku około 1,4 miliona osób na całym świecie umiera z powodu powikłań narządowych i ogólnoustrojowych infekcji grzybiczych, dorównując liczbie zgonów spowodowanych gruźlicą. Podstawową trudnością w poszukiwaniu nowych leków przeciwgrzybiczych jest fakt, że grzyby jako organizmy eukariotyczne mają niewiele szlaków metabolicznych innych niż te występujące w komórkach ludzkich. Obecnie dostępne leki przeciwgrzybicze działają poprzez hamowanie syntezy ergosterolu, lub tworzenia ściany komórkowej grzybów. Jednak większość tych środków ma działanie grzybostatyczne, a nie grzybobójcze, co prowadzi do powstawania coraz większej liczby szczepów opornych. W ostatnich latach szczepy oporne, a nawet wielolekooporne są coraz częściej izolowane od pacjentów, co może być przyczyną wysokiej śmiertelności związanej z infekcjami grzybiczymi.

Antybiotyk amfoterycyna B (AmB) jest złotym standardem w leczeniu ciężkich grzybic systemowych, o szerokim spektrum działania i bardzo rzadkiej oporności. Dlatego też kluczowym i niezbędnym zadaniem staje się opracowanie nowych formuł leków grzybobójczych opartych na AmB. Najpoważniejszym ograniczeniem w stosowaniu AmB jest jej wysoka toksyczność, dlatego też należy dążyć do ograniczenia jej dawki. Naukowcy wciąż intensywnie poszukują mniej toksycznych formułacji AmB. Wiele powstało także różnych modeli tłumaczących jej aktywność biologiczną. Jednakże nadal niezbyt wiele wiadomo na temat jej organizacji molekularnej w rzeczywistych układach biologicznych i rzeczywistych mechanizmów toksyczności AmB.

Dobrym podejściem wydaje się stosowanie terapii łączonej, w której dwie substancje działające na inny szlak metaboliczny kumulowałyby swój efekt grzybobójczy. W przypadku AmB taka kombinowana terapia napotyka jednak wiele trudności, ponieważ podstawowe grupy leków przeciwgrzybiczych działają poprzez hamowanie biosyntezy ergosterolu, a AmB wywołuje swój efekt tworząc kompleksy z ergosterolem w błonie komórkowej. Często więc występuje zjawisko antagonizmu lub braku pozytywnych interakcji AmB z innymi lekami przeciwgrzybiczymi. Nową i słabo przebadaną grupą substancji przeciwgrzybiczych są pochodne 1,3,4-tiadiazoli. Badania wstępne wykazały, że niektóre związki z tej grupy wykazują silny efekt synergistyczny z AmB (łączny efekt działania dwóch substancji jest silniejszy niż suma działania każdej z nich), pozwalający na zmniejszenie jej dawki nawet kilkunastokrotnie. Dalsze badania wykazały, że zarówno same 1,3,4-tiadiazole w szerokim zakresie stężeń, jak i ich kombinacje z niskimi dawkami AmB nie wykazują cytotoksyczności wobec komórek ludzkich *in vitro*. Podczas wykładu zostaną zaprezentowane najnowsze wyniki badań.

Badania są finansowane z NCN: 2019/35/B/NZ7/02756

Prof. dr hab. Mariusz Gagoś jest absolwentem kierunku Fizyka na UMCS (1996r.), po ukończeniu studiów przez cztery lata pracował jako asystent w Pracowni Medycyny Nuklearnej Szpitala Wojewódzkiego w Lublinie (w latach 1996-1999), następnie był asystentem w Katedrze Fizyki UP w Lublinie (w latach 1999-2002), doktorat uzyskał z nauk fizycznych/biofizyka w IF UMCS (2002r.), habilitację z nauk fizycznych uzyskał w IF UMK w Toruniu (2008r.), od 2011r. pracuje na Wydziale Biologii i Biotechnologii UMCS, profesurę z nauk biologicznych uzyskał na WBiB UMCS (2014r.).

Aktualnie prof. dr hab. Mariusz Gagoś pełni funkcję Kierownika Katedry Biologii Komórki na Wydziale Biologii i Biotechnologii UMCS w Lublinie. Jego zainteresowania naukowe związane są głównie z zastosowaniem metod spektroskopii i mikroskopii w badaniach organizacji molekularnej związków biologicznie czynnych w modelowych układach biologicznych oraz w diagnostyce medycznej. Ostatnio, poszukiwanie markerów spektroskopowych lekooporności z izolatów szpitalnych z różnych gatunków i różnych typów lekoopornych grzybów zaowocowało uzyskaniem przez Profesora projektu NCN OPUS 18, w który w ramach konsorcjum zaangażowane są cztery Uniwersytety z Polski w tym dwa medyczne. Profesor opracował także wiele metod ekstrakcji różnych substancji bioaktywnych z roślin, które były testowane medycznie i aktualnie są dostępne na rynku w wyrobach medycznych dla ludzi oraz preparatach dla zwierząt. Prof. dr hab. Mariusz Gagoś kierował wieloma projektami badawczymi, w tym trzema z NCN, czterema pozyskanymi z organizacji zagranicznych. Jest także laureatem prestiżowego konkursu [EMBO](#) (European Molecular Biology Organization). Prof. dr hab. Mariusz Gagoś jest twórcą wielu Wynalazków o zasięgu międzynarodowym (potwierdzonych zgłoszeniami patentowymi i przyznanymi patentami) oraz posiada doświadczenie we wdrożeniach technologii w przemyśle.

Jego dorobek naukowy to ponad 130 publikacji naukowych i popularnonaukowych, spośród których ponad 100 publikacji zostało opublikowanych w języku angielskim na tzw. liście filadelfijskiej JCR. Indeks H=24/25, liczba cytowań ok. 1600.

Jego hobby jest pszczelarstwo. Był współtwórcą i brał udział w opracowaniu metody badawczej niezbędnej do budowy aparatury naukowej (badającej jakość wosków pszczelich) dla potrzeb pszczelarstwa. Aktualnie aparatura (urządzenie WAXO) jest dostępna komercyjnie.