

Do pasożytów jednokomórkowych z rodziny świdorowców (rząd Trypanosomatida) należą świdorowiec nagany (*Trypanosoma brucei*), amerykański (*Trypanosoma cruzi*) i *Leishmania* spp. które powodują choroby zakaźne, odpowiednio, trypanosomozę afrykańską (HAT), chorobę Chagasa i leishmaniozy; wszystkie są klasyfikowane przez WHO jako zaniedbywane choroby tropikalne. Wszystkie pozostają trwałym problemem globalnym, w szczególności na obszarach wiejskich o wysokim wskaźniku ubóstwa. Choroba Chagasa dotyka około 8-10 milionów ludzi i jest odpowiedzialna za 14 000 zgonów rocznie; koszty leczenia i utraconej wydajności szacuje się na 7 mld USD rocznie. Leishmaniozy stanowią spektrum chorób, od zwykle samoleczącej się, ale potencjalnie szpecącej leishmaniozy skórnej, przez wysoce szpecącą leishmaniozę śluzówkowo-skórną, aż po leishmaniozę trzewną, która zawsze kończy się śmiercią, jeśli nie jest leczona. Szacuje się, że według WHO 600 milionów ludzi jest zagrożonych leishmaniozą trzewną, a rocznie odnotowuje się od 50 000 do 90 000 nowych przypadków, co powoduje 26 000 do 65 000 zgonów rocznie. Obecnie dostępne terapie mają poważne ograniczenia, od szkodliwej toksyczności po złożone podawanie do pojawiającej się oporności. Leczenie HAT do niedawna opierało się tylko na kilku przestarzałych i wysoce toksycznych lekach. Sytuacja poprawiła się wraz z niedawnym opracowaniem nowych schematów leczenia i rozwojem nowych leków, takich jak niedawno zatwierdzony feksynidazol przeciwko *T. brucei gambiense*. Mimo to, feksynidazol i inne leki nitroimidazolowe są podatne na wytworzenie w przyszłości oporności przez pasożyta. Co ważne, wyraźnie brakuje leków do skutecznego, nietoksycznego i łatwego w stosowaniu leczenia leishmaniozy i choroby Chagasa, w związku z czym istnieje pilna potrzeba opracowania nowych leków. Do tej pory wszystkie zatwierdzone leki przeciw chorobom wywołanym przez świdorowce zostały odkryte przez badania fenotypowe, a zdecydowana większość to leki o zmienionym przeznaczeniu (wcześniej opracowane do innych wskazań). Wadą tych podejść jest to, że sposób działania leków pozostaje często całkowicie lub częściowo nieznanym, a zatem leków nie można ulepszyć ani przystosować do mutacji, które mogą powodować lekooporność. Alternatywne podejście do odkrywania leków, ich projektowanie w oparciu o cel, jest utrudnione przez brak wystarczającej liczby dobrych celów leków.

Proponujemy, że unikalny enzym dekapujący występujący u świdorowców, ALPH1, jest atrakcyjnym celem opracowania leku przeciwko trypanosomozom z kilku powodów. (1) Enzym ALPH1 jest niezbędny dla świdorowców. Dekapowanie (usuwanie czapeczki) mRNA jest drugim kluczowym etapem szlaku rozpadu mRNA od 5' do 3', poprzedzonym usunięciem ogona poli(A), a po którym następuje degradacja egzorybonukleolityczna od 5' do 3'. Ponieważ kanoniczny enzym dekapujący DCP2 jest nieobecny w świdorowcach, dekapowanie przez ALPH1 jest jedyną opcją, jaką świdorowce mają do degradacji mRNA poprzez szlak degradacji od 5' do 3', który jest głównym szlakiem rozpadu mRNA u tych pasożytów. (2) Cała rodzina enzymów podobnych do ALPH1 nie występuje u ssaków. Zmniejsza to prawdopodobieństwo, że leki skierowane na ALPH1 wywołają toksyczne skutki uboczne poprzez wpływ na ludzkie białka. (3) Enzym ALPH1 jest już bardzo szczegółowo scharakteryzowany, zarówno w kontekście biochemicznym, jak i komórkowym. ALPH1 można wytwarzać w bakteriach jako rekombinowane białko w aktywnej i rozpuszczalnej postaci. Można zatem testować aktywność potencjalnych kandydatów na leki skierowanych przeciw ALPH1 zarówno z użyciem oczyszczonego białka ALPH1 jak i żywych pasożytów.

W trakcie tego projektu podejmiemy się systematycznego poszukiwania i scharakteryzowania inhibitorów enzymu ALPH1 u świdorowców w trzech głównych celach: (i) dostarczenia niezbędnego narzędzia badawczego do badania funkcji i mechanizmu tego unikalnego szlaku dekapowania mRNA; (ii) dostarczenia kandydata na lek do leczenia chorób wywołanych przez świdorowce oraz (iii) wykorzystania nietypowej aktywności enzymatycznej ALPH1 do zastosowań biotechnologicznych, takich jak modyfikacja RNA.