

## **Popularnonaukowy opis projektu**

Rosnąca lekooporność wobec powszechnie stosowanych antybiotyków stała się obecnie poważnym zagrożeniem. Istnieje lista tak zwanych patogenów alarmowych, które w kontekście chorób zakaźnych, odpowiedzialne są za większość zachorowań i przypadków śmiertelnych na świecie oraz wymagają podjęcia szczególnych środków zaradczych. Wśród szeregu różnych gatunków, na liście tej znajduje się metycylinooporny gronkowiec złocisty MRSA (ang. methicillin resistant *Staphylococcus aureus*). Po tą nazwą rozumiemy szczepy gronkowca odporne na rutynowo stosowane antybiotyki  $\beta$ -laktamowe - metycylinę, oksacylinę i inne - ale często cecha ta związana jest dodatkowo z opornością na inne typy antybiotyków. W ciągu ostatnich lat odnotowuje się także rosnącą liczbę przypadków izolacji szczepów opornych na wankomycynę i inne antybiotyki glikopeptydowe. Tempo nabywania lekooporności przez bakterie przewyższa tempo wprowadzania na rynek nowych leków przeciwbakteryjnych. Z tego względu, opracowanie innowacyjnych preparatów przeciwdrobnoustrojowych stanowi duże wyzwanie.

Obecnie kładzie się nacisk na rozwój nowych technik walki z patogenami człowieka, które byłyby skuteczne niezależnie od ich lekooporności. Takie metody mogłyby być potencjalnie stosowane samodzielnie lub jako terapia uzupełniająca dla klasycznych leków. Jedną z takich alternatyw jest przeciwbakteryjna inaktywacja fotodynamiczna PDI (ang. photodynamic inactivation) – metoda pierwotnie stosowana w terapii nowotworów, jednak zyskująca popularność także w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych. PDI opiera się na połączonym działaniu związku aktywowanego światłem, tlenu i światła o określonej długości fali. Kiedy te trzy składowe obecne są jednocześnie, generowane są reaktywne formy tlenu, które działając w lokalnie wytworzonym środowisku stresu oksydacyjnego, powodują uszkodzenie i śmierć otaczających komórek. To podejście jest szczególnie uzasadnione w leczeniu zakażeń powierzchniowych skóry i ran i może stanowić skuteczne uzupełnienie rutynowej antybiotykoterapii.

Mimo wielu dostępnych modeli badawczych, mechanizmy jakie zachodzą w komórkach bakteryjnych pod wpływem działania związków aktywowanych światłem wciąż nie są w pełni poznane. Wiąże się to z tym, że konwencjonalna metoda PDI jest często niejednakowo skuteczna wobec szczepów, które są bardzo zróżnicowane pod względem biochemicznym. Obecnie poszukuje się więc nowych strategii ulepszenia klasycznej metody fotoinaktywacji, tak aby uzyskać wyższą skuteczność względem drobnoustrojów. Niniejszy projekt dotyczy kombinacji aktywowanej światłem porfiryny i niskocząsteczkowego związku - farnezolu. Według stawianej hipotezy badawczej, farnezol w specyficzny sposób zwiększa potencjał przeciwbakteryjny porfiryny wobec gronkowca złocistego. Związki wykorzystane w badaniach – absorbująca światło porfiryna o złożonej nazwie 5,10,15,20-tetra(1-metylo-4-pirydino)porfiryna, w skrócie TMPyP i farnezol, związek pochodzenia roślinnego – wykazują działanie synergistyczne, a więc ich aktywność w połączeniu ze sobą jest większa niż suma aktywności każdego związku stosowanego pojedynczo. Zjawisko to nie było wcześniej badane i jego podłoże molekularne pozostaje nieznanne. Głównym celem projektu jest charakterystyka mechanizmu połączonego działania aktywowanej światłem TMPyP i farnezolu. Aby go osiągnąć, zidentyfikowane zostaną geny bakteryjne ulegające aktywacji pod wpływem traktowania mieszaną związków i światłem. Realizacja projektu dostarczy podstawowej wiedzy na temat procesów zachodzących w komórkach gronkowca złocistego, co jest pierwszym krokiem w rozwikłaniu mechanizmu działania przeciwbakteryjnego badanych związków.