

Zgodnie z najnowszym raportem Europejskiej Komisji Leków (EMA) oraz Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC), pojawiająca się i narastająca wielolekooporność mikroorganizmów stanowi ogromne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjentów zarówno w Europie jak i na całym świecie. Zaledwie po 70 latach od wprowadzenia pierwszych antybiotyków, stajemy przed perspektywą przyszłości, w której zabraknie efektywnych antybiotyków w walce z najbardziej powszechnymi patogenami człowieka. Problem zakażeń bakteryjnych wciąż narasta, szczególnie w przypadku szczepów wielolekoopornych. Wielolekooporne szczepy drobnoustrojów należących do tzw. grupy patogenów alarmowych ESKAPE (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Enterobacter spp.*) są najczęstszym czynnikiem etiologicznym wielu zakażeń i zgodnie z raportem EMA/ECDC prace dotyczące rozwoju i powstania opcji terapeutycznych prowadzących do zmniejszenia stosowania antybiotyków oraz zmniejszenia tempa narastania lekooporności powinny stanowić jeden z podstawowych kierunków badań naukowych. Proponowany przez nas projekt naukowy wpisuje się w wytyczony kierunek badań. **Wstępne badania przeprowadzone przez nasz zespół badawczy dowodzą, że traktowanie drobnoustrojów światłem widzialnym znacząco uwrażliwia je na działanie chemioterapeutyków, wobec których wykazywały one wysoką oporność.** Dzięki temu możliwe jest przywrócenie do leczenia antybiotyków, które zostały wykluczone ze względu na powszechną lekooporność drobnoustrojów. Jesteśmy głęboko przekonani, że sekwencyjne traktowanie drobnoustrojów światłem widzialnym a następnie rutynowo stosowanymi chemioterapeutykami, może znacznie obniżyć poziom lekooporności mikroorganizmów i ułatwić ich eradykację z miejsca zakażenia. Mechanizmu leżącego u podstaw tego zjawiska nie wyjaśniliśmy na etapie badań wstępnych, niemniej wykazaliśmy, że traktowanie drobnoustrojów światłem widzialnym, w zależności od warunków eksperymentalnych, może wywoływać w komórkach bakterii uszkodzenia różnych struktur komórkowych. Warunki doświadczenia można zoptymalizować w taki sposób, by promować głównie uszkodzenie osłon komórkowych, uszkodzenie materiału genetycznego, bądź uszkodzenie obydwu struktur jednocześnie. W związku z tym, w ramach proponowanego projektu podejmiemy próbę wyjaśnienia, który z mechanizmów działania inaktywacji świetlnej jest niezbędny dla procesu uwrażliwienia drobnoustrojów na stosowane chemioterapeutyki, oraz który wykazuje największy potencjał synergistyczny z badanymi lekami przeciwdrobnoustrojowymi. Ponadto, jesteśmy przekonani, że badania na komórkach prokariotycznych jak i eukariotycznych, wykażą, że proponowane podejście jest niezwykle bezpieczne wobec komórek gospodarza i wykazuje niską mutagenność wobec komórek drobnoustrojów. Do takich oczekiwań uprawniają nas wyniki badań wstępnych oraz ostatnio opublikowane badania naszego zespołu (Grinholc et al., 2015). Dodatkowo, w ramach projektu, planujemy zweryfikować uzyskane wyniki w badaniach *in vivo*, wykorzystując mysi model rany zakażonej wielolekoopornym szczepem *S. aureus* bądź *P. aeruginosa*.

**Podsumowując, niniejszy projekt skupia się wokół następujących celów:**

- Oznaczenie wpływu traktowania drobnoustrojów światłem widzialnym na poziom lekowrażliwości bakterii z grupy ESKAPE.
- Oznaczenie właściwości cyto- i fototoksycznych proponowanej terapii wobec komórek eukariotycznych.
- Weryfikacja uzyskanych wyników w badaniach *in vivo* wykorzystujących mysi model rany zakażonej wielolekoopornym szczepem *Staphylococcus aureus* lub *Pseudomonas aeruginosa*.

Wierzmy, że takie podejście pozwoli nam wykazać wysoki potencjał inaktywacji świetlnej w uwrażliwieniu drobnoustrojów na rutynowo stosowane chemioterapeutyki oraz potwierdzić skuteczność sekwencyjnego ich stosowania w eradykacji zakażenia na modelu zwierzęcym w badaniach *in vivo*.