

Zakażenia bakteryjne stanowią coraz większe zagrożenie epidemiologiczne, głównie ze względu na nabywanie przez drobnoustroje cech oporności na istniejące i szeroko stosowane w leczeniu antybiotyki. Ponadto, przenoszenie cech pomiędzy gatunkami bakteryjnymi, na drodze horyzontalnego transferu genów, sprzyja powstawaniu szczepów super-patogenów, wyróżniających się opornością wielolekową, a także różnorodnością czynników zjadliwości. Enteropatogenne szczepy *Escherichia coli* (EPEC) są jedną z najczęstszych przyczyn wywołujących zatrucia pokarmowe oraz zakażenia szpitalne. Stawia je to w czołówce przyczyn powikłań okołozabiegowych rozwijających się u pacjentów. Wśród nich za najbardziej zjadliwą uważana jest grupa bakterii zdolna do produkcji toksyn Shiga. Enterokrwotoczne pałeczki okrężnicy (EHEC) mogą prowadzić do rozwoju groźnych dla życia i zdrowia powikłań chorobowych takich jak zespół hemolityczno-mocznicowy czy krwotoczne zapalenie okrężnicy. Skomplikowany molekularny mechanizm stojący u podstaw regulacji syntezy toksyn sprawia, iż do dziś nie wynaleziono skutecznej i bezpiecznej metody walki z tymi patogenami.

Ze względu na coraz mniejszą skuteczność stosowania standardowych antybiotyków w leczeniu infekcji bakteryjnych istnieje potrzeba opracowania nowych substancji oraz strategii terapeutycznych. Fitonocydy to naturalne związki pochodzenia roślinnego. Różnorodność biologiczna świata roślin sprawia, iż są one bogatym źródłem substancji, których działanie może mieć korzystny wpływ na nasz organizm. Mogą one także wykazywać działanie bakteriobójcze bądź bakteriostatyczne, co pozwalałoby na ich wykorzystanie w walce z bakteryjnymi patogenami. Jednak opracowanie nowych substancji leczniczych czy strategii terapeutycznych wymaga skomplikowanych i skrupulatnych badań nad mechanizmem działania związków oraz ich toksycznością dla człowieka. Badania naszego zespołu dowiodły, iż związki wytwarzane przez rośliny z rodziny kapustowatych (*Brassicaceae*) – izotiocyjaniiny wykazują działanie bakteriobójcze względem szczepów EHEC. Co więcej, w odróżnieniu od antybiotyków nie wpływają one na zwiększenie syntezy groźnych dla życia toksyn Shiga. Opisany przez nas mechanizm działania wykazuje, iż aktywność izotiocyjaniin wiąże się z indukcją mechanizmu stresu komórkowego, tzw. odpowiedzi ścisłej, podobnie jak ma to miejsce podczas głodzenia.

W proponowanym projekcie planujemy rozszerzyć nasze dotychczasowe badania, aby w pełni poznać molekularny mechanizm aktywności związków, w tym przede wszystkim sprawdzić ich działanie lecznicze przy wykorzystaniu zwierzęcego modelu infekcyjnego. W tym celu zamierzamy odpowiedzieć na pytania: (i) w jaki sposób dochodzi do wywołania stresu i indukcji odpowiedzi ścisłej? (ii) jakie jest działanie mieszaniny związków i czy mogą one wykazywać działanie synergistycznie z antybiotykami? (iii) czy szczepy *E. coli* są zdolne do rozwinięcia oporności na zastosowane substancje? (iv) jak izotiocyjaniiny wpływają na regulację syntezy czynników zjadliwości u innych przedstawicieli patogennych *E. coli* jak EAEC, UPEC, EIEC (v) czy izotiocyjaniiny mogą być skutecznymi i bezpiecznymi substancjami antybiotycznymi w zwalczaniu zakażeń EHEC. Badania te są niezbędną podstawą dla przyszłego wykorzystania izotiocyjaniin jako potencjalnych substancji leczniczych, a ich rezultaty mogą być kluczowe do rozwiązania problemu zakażeń patogennymi szczepami *E. coli*.