

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Peptydy antymikrobiotyczne (AMP, antimicrobial peptides) są wytwarzane przez większość żywych organizmów i pełnią kluczową rolę w mechanizmach odporności wrodzonej. Oprócz szerokiego spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej (wobec bakterii, grzybów, wirusów oraz pierwotniaków), związki te są również zdolne do stymulacji procesów gojenia, neutralizacji toksyn, modulacji odpowiedzi immunologicznej oraz eliminacji komórek nowotworowych.

W związku z pojawieniem się lekoopornych szczepów patogennych bakterii i grzybów, zwiększyło się zainteresowanie środowisk naukowych oraz firm farmaceutycznych wykorzystaniem peptydów przeciwdrobnoustrojowych jako modelu nowych antybiotyków o specyficznym mechanizmie działania.

W proponowanym projekcie planujemy syntezę nowych koniugatów na bazie peptydów przeciwdrobnoustrojowych, które:

- a) będą zdolne do nieinwazyjnego wnikania do wnętrza komórki eukariotycznej i eradykacji wewnątrzkomórkowej infekcji;
- b) będą aktywne względem mikroorganizmów tworzących strukturę biofilmu

Pierwszy cel planujemy osiągnąć poprzez kowalencyjne połączenie wybranych peptydów AMP z określoną cząsteczką witamin (B3, B6, H lub E). Uważamy, że ko-transport peptydu z wybraną witaminą pozwoli na nieinwazyjne wnikanie AMP do wnętrza komórki eukariotycznej oraz neutralizacji zakażenia *in situ*. Skuteczność koniugatów typu AMP-witamina względem wewnątrzkomórkowych infekcji zostanie zbadana w modelu zakażeń makrofagów pochodzenia ludzkiego lub mysiego przez szczep *Staphylococcus aureus* w ramach współpracy z zespołem profesora Jana Potempy (Uniwersytet Jagielloński).

Aktywność względem bakteryjnego (*Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*) i grzybiczego (*Candida albicans*) biofilmu proponujemy uzyskać poprzez kowalencyjne połączenie wybranego peptydu AMP z nanocząsteczką, będącą kropką kwantową ZnO o zadanym rozmiarze (10-30 nm). Zarówno peptyd, jak i kropka kwantowa służą w tym modelu jako składniki, zapobiegające adhezji i agregacji komórek do podłoża oraz wykazujące aktywność względem komórek wolnożyjących. Spodziewamy się wzmocnienia aktywność antymikrobiotycznej oraz antybiofilmowej po połączeniu obu tych cząsteczek w jeden koniugat.

Właściwości biologiczne uzyskanych związków będą zbadane za pomocą szeregu testów laboratoryjnych, pozwalających określić spektrum ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej, potencjalną cytotoksyczność wobec ludzkich komórek, a także zdolność do zabijania wewnątrzkomórkowej infekcji w modelu formy *S. aureus* i eradykacji biofilmu.

Realizacja niniejszego projektu pozwoli zbadać skuteczność nowego typu związków antymikrobiotycznych w zwalczaniu trudnych typów zakażeń, do terapii których obecna medycyna nie posiada niezbędnego arsenału leków. W przypadku potwierdzonej skuteczności koniugatu AMP-witamina sugerujemy możliwość jego potencjalnego wykorzystania jako antybiotyku podawanego powierzchniowo w terapii przewlekłych ran z objawami nawracających infekcji. Natomiast dla koniugatów typu AMP-kropka kwantowa ZnO widzimy szanse na ich zastosowanie jako składników polimerów o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych stosowanych do powlekania materiałów medycznych (implantów, cewników, sond lub plastrów) w celu uniemożliwienia osadzania się na nich patogennych mikroorganizmów i rozwojowi biofilmu.