

Projekt NCN PRELUDIUM "Nowe koniugaty pochodnych BODIPY oraz kompleksów rutenu jako fotouczulacze dla inaktywacji bakterii w modelu *in vivo* *Caenorhabditis elegans*"

kierownik projektu: mgr Weronika Porolnik

Rosnąca antybiotykooporność wśród bakterii staje się z każdym rokiem coraz większym zagrożeniem dla zdrowia publicznego na całym świecie. Bakterie wielolekooporne takie jak *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.* powodują liczne infekcje i mogą rozwinąć wiele mechanizmów oporności na antybiotyki. Z tego powodu duże znaczenie mają badania nad nowymi metodami terapeutycznymi, które nie będą wywoływać oporności wśród bakterii. Jedną z takich metod może być terapia fotodynamiczna skierowana przeciw mikroorganizmom (PACT). Istotną zaletą PACT jest niskie prawdopodobieństwo wywołania oporności wśród bakterii, w przeciwieństwie do antybiotyków. PACT wymaga obecności trzech czynników: leku zwanego fotouczulaczem, tlenu i światła. Fotouczulacz pod wpływem światła wytwarza reaktywne formy tlenu, które są odpowiedzialne za śmierć komórki. PACT jest obiecującą metodą terapeutyczną w leczeniu drobnoustrojów opornych na antybiotyki, jednak obecnie nie ma fotouczulaczy zatwierdzonych do stosowania w tym celu. Z tego powodu opracowanie nowych związków dla PACT stanowi aktualne wyzwanie badawcze i wzbudza rosnące zainteresowanie.

Pochodne borowo-dipirometanowe (BODIPY) to związki organiczne, które zyskują coraz większe znaczenie jako fotouczulacze ze względu na wiele korzystnych właściwości, w tym intensywną absorpcję światła i wysoką stabilność. Ponadto struktura tych związków może być łatwo modyfikowana, co pozwala na zmianę ich właściwości. Kompleksy polipirydylowe rutenu są kolejnymi obiecującymi kandydatami do zastosowania w PACT. Posiadają one szereg korzystnych właściwości, w tym wysoką stabilność, dobrą rozpuszczalność w wodzie oraz wydajne wytwarzanie tlenu singletowego, który jest jednym z kluczowych reaktywnych form tlenu w PACT.

Celem proponowanego projektu jest uzyskanie nowych fotouczulaczy, które połączą zalety zarówno związków BODIPY, jak i kompleksów rutenu, aby zwiększyć potencjał zastosowania w fotodynamicznej terapii przeciwdrobnoustrojowej. Warto zaznaczyć, że obie te grupy związków wykazują obiecującą aktywność przeciwdrobnoustrojową, jednak ich połączenia nie były wcześniej testowane pod kątem zastosowania w PACT. W ramach projektu zaplanowano syntezę kilku nowych grup koniugatów związków BODIPY i kompleksów rutenu. Uzyskane pochodne powinny wykazywać się wysoką skutecznością przeciwko bakteriom, szczególnie Gram-ujemnym, przyczyniając się tym samym do opracowania nowych środków do inaktywacji najbardziej niebezpiecznych antybiotykoopornych szczepów bakterii. Aktywność fotodynamiczna otrzymanych związków wobec bakterii będzie oceniana zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Model zwierzęcy *Caenorhabditis elegans* zostanie wykorzystany do badań *in vivo*. *C. elegans* to nicienie, który może ulegać infekcjom bakteryjnym podobnie jak ssaki, w tym ludzie. Dlatego istnieje duże prawdopodobieństwo, że nowe leki przeciwdrobnoustrojowe o obiecującej aktywności uzyskanej w modelu *C. elegans*, mogą również wykazywać skuteczność u ludzi.

Realizacja projektu zostanie podzielona na kilka etapów:

- a) Synteza koniugatów związków BODIPY i kompleksów rutenu.
- b) Izolacja, oczyszczanie i charakterystyka otrzymanych związków.
- c) Ocena właściwości fizykochemicznych otrzymanych związków.
- d) Ocena aktywności fotodynamicznej otrzymanych związków wobec bakterii *in vitro*.
- e) Ocena aktywności fotodynamicznej otrzymanych związków wobec bakterii *in vivo* z wykorzystaniem modelu *Caenorhabditis elegans*.