

Stały wzrost liczby drobnoustrojów opornych na wiele antybiotyków stanowi jeden z największych zagrożeń dla publicznej opieki zdrowotnej naszych czasów. Liczba zakażeń związanych z opieką zdrowotną stale rośnie i szacuje się, że w Europie wynosi ona 4,5 miliona przypadków rocznie. Stwierdzono, że za większość zakażeń związanych z opieką zdrowotną odpowiada grupa patogenów zwana patogenami „ESKAPE”. Zdolność tych bakterii do tworzenia biofilmów, skupisk bakterii osadzonych w samodzielnie wytworzonej macierzy substancji zewnątrzkomórkowych, dodatkowo komplikuje leczenie, ponieważ bakterie otoczone biofilmem mogą być 10 do 1000 razy bardziej odporne na działanie antybiotyków niż ich odpowiedniki w hodowli planktonicznej. Uważa się również, że bakterie wielolekooporne przyczyniają się w dużej mierze do nawrotów infekcji związanych z biofilmem oraz do rozwoju tzw. uśpionych, opornych na działanie antybiotyków form bakterii. Nie ulega wątpliwości, że nowe, nie antybiotykowe podejścia wymagają pilnej uwagi w walce z wielolekoopornymi bakteriami, co ma kluczowe znaczenie nie tylko dla zdrowia zakażonych pacjentów, ale także dla ograniczenia rozprzestrzeniania się bakterii lekoopornych i spowolnienia rozwoju oporności.

Poszukując takich strategii, przez ostatnie piętnaście lat nasz zespół zajmował się badaniem antybakteryjnej inaktywacji fotodynamicznej jako opcji terapeutycznej w leczeniu chorób zakaźnych, uznając tę strategię za jedną z najbardziej obiecujących nieantybiotykowych technologii bakteriobójczych. aPDI wykazuje wielocelowe i szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, które z większym prawdopodobieństwem zapobiegałoby rozwojowi oporności, w przeciwieństwie do mechanizmu działania większości antybiotyków. Inaktywacja fotodynamiczna opiera się na połączeniu trzech elementów tj. związku fotouczulającego, światła widzialnego oraz tlenu, które w konsekwencji prowadzą do usunięcia wysoce aktywnych metabolicznie komórek. Komórki te mogą być mikroorganizmami, takimi jak grzyby, wirusy lub bakterie. Głównym elementem inaktywacji fotodynamicznej jest wzbudzony związek fotouczulający, którego działanie może prowadzić do powstania wysoce reaktywnego tlenu singletowego i innych rodników. Te reaktywne formy tlenu odpowiedzialne są za wywoływanie uszkodzeń licznych cząsteczek biologicznych, przyczyniając się w ten sposób do śmierci komórki, która jest pożądanym efektem inaktywacji fotodynamicznej. **Jednak strategia ta, pomimo szerokiego zastosowania, ma swoje ograniczenia, z których najważniejszym jest słabe zrozumienie mechanizmów odpowiedzi bakterii na inaktywację fotodynamiczną. Dlatego w ramach obecnego projektu dążymy do zidentyfikowania podstaw genetycznych i ścieżek biochemicznych związanych z reakcją na stres wywołany inaktywacją fotodynamiczną, zapewniając analizę systemową dotyczącą krótko- i długoterminowych odpowiedzi transkryptycznych *Escherichia coli* na fototerapię.**

Realizacja projektu obejmuje: **i)** ekspozycję *E. coli* na 5 najczęściej badanych form inaktywacji fotodynamicznej (tj. wykorzystującej związki fotouczulające reprezentujące różne klasy związków chemicznych, takich jak porfiryny, fenotiazyny, ksanteny i przeciwbakteryjne światło niebieskie, które może wzbudzać wewnątrzkomórkowe związki fotouczulające wytwarzane w bakteriach zarówno bez indukcji jak i indukowane obecnością kwasu aminolewulinowego, **ii)** porównanie odpowiedzi transkrypcyjnych między krótkotrwałą (30 min) i długotrwałą (8 do 12 h) ekspozycją na indukowany metodą fotodynamiczną stres, **iii)** ustanowienie wspólnych klastrów genów i szlaków biochemicznych, które są zaangażowane w ogólne i specyficzne dla poszczególnych związków fotouczulających reakcje na stres, **iv)** walidację naszych ustaleń przeprowadzoną z wykorzystaniem badania wrażliwości mutantów *E. coli* na inaktywację fotodynamiczną, oraz **v)** określenie optymalnego protokołu fototerapii w oparciu o modelowanie komputerowe. Naszym zdaniem przedstawienie mechanizmów leżących u podstaw inaktywacji fotodynamicznej jest niezbędne do upowszechnienia jej klinicznego zastosowania i poszerzenia aktualnej wiedzy dotyczącej tej opcji terapeutycznej.