

Kryzys antybiotykooporności stanowi obecnie jedno z najpoważniejszych wyzwań w dziedzinie zdrowia publicznego. Jest to proces, w którym bakterie stają się odporne na działanie antybiotyków, utrudniając skuteczną kontrolę i zwalczanie zakażeń bakteryjnych. Ten rosnący problem wywołuje obawy wśród naukowców i lekarzy na całym świecie. Nieodpowiednie stosowanie antybiotyków, takie jak nieprzestrzeganie zaleceń dawkowania czy przedwczesne przerwanie leczenia, prowadzi do niekompletnego zwalczania bakterii. Bakterie, które przetrwały działanie antybiotyku, mogą rozwijać oporność. Pomimo rosnącego problemu lekooporności wśród bakterii, odkrycie i wprowadzenie nowych antybiotyków na rynek jest utrudnione. Opracowanie nowych leków jest procesem kosztownym i skomplikowanym, a wielu producentów farmaceutycznych ograniczyło swoje inwestycje w tę dziedzinę. Dlatego też intensywnie poszukuje się alternatywnych metod, które mogłyby skutecznie zwalczać infekcje bakteryjne wywołane przez szczepy antybiotykooporne. Jedną z takich alternatyw może być terapia fagowa, która wykorzystuje bakteriofagi (fagi) – wirusy, których gospodarzem są komórki bakteryjne. Bakteriofagi występują w naturze powszechnie, a ich bogatym źródłem są ścieki komunalne. Co istotne, bakteriofagi nie atakują komórek ludzkich. Fagi to bardzo ukierunkowane wirusy, często atakujące tylko konkretne szczepy w obrębie gatunku. Skutkiem tej wysokiej specyficzności jest zachowanie naturalnej mikrobioty człowieka w równowadze podczas ewentualnej terapii, ponieważ fagi wyeliminują tylko groźny patogen. To niewątpliwie duża zaleta terapii fagowej, co nie oznacza, że jest ona pozbawiona ograniczeń i wad. Wysoka specyficzność wiąże się z koniecznością pozyskania i scharakteryzowania dużej ilości bakteriofagów, aby móc w przyszłości efektywnie leczyć bakteryjne infekcje. Drugą strategią walki z lekoopornymi zakażeniami są fagowe enzymy – depolimerazy oraz endolizyny, które fag produkuje podczas rozwoju w komórce bakteryjnej. Depolimerazy to białka, które działają rozkładając otoczkę bakteryjną, natomiast endolizyny działają na ścianę komórkową bakterii. Uwaga naukowców skupia się również na terapii kombinowanej, która wykorzystuje synergistyczne działanie zarówno fagów, ich enzymów oraz antybiotyków.

Escherichia coli jest jednym z gatunków bakterii, w obrębie którego obserwuje się drastyczny wzrost liczby szczepów opornych na większość dostępnych antybiotyków. Wiele szczepów *E. coli* występuje naturalnie w mikroflorze jelitowej człowieka i przynosi wiele korzyści dla organizmu. Niemniej jednak, niektóre szczepy *E. coli* to groźne pozajelitowe patogeny. Do takiej grupy należą między innymi uropatogenne bakterie *E. coli* (UPEC), które wywołują zakażenia układu moczowego (ZUM). Pałeczka okrężnicy jest główną przyczyną zarówno powikłanych, jak i niepowikłanych ZUM, odpowiednio w około 50-65% i 75-85% przypadków. Leczenie przypadków niepowikłanych zakażeń układu moczowego zwykle nie sprawia dużych trudności. Jednak epizody zakażeń powikłanych, szczególnie wywoływane przez lekooporne szczepy UPEC, stanowią wyzwanie terapeutyczne. Szacuje się, że większość przypadków powikłanych infekcji ZUM jest spowodowana przez te szczepy, które są odporne na wiele antybiotyków. To utrudnia proces leczenia tych infekcji. Bakterie UPEC, dzięki zdolności do tworzenia biofilmu, stają się szczególnie trudne do zwalczania w środowisku szpitalnym. Biofilm to struktura, w której komórki bakteryjne osadzają się na powierzchniach, tworząc warstwę ochronną. Dzięki temu biofilm chroni bakterie przed czynnikami chemicznymi, antybiotykami i działaniem układu immunologicznego żywiciela. Bakterie tworzące biofilm kolonizują nie tylko nabłonek układu wydalniczego człowieka, ale także powierzchnie abiotyczne, takie jak polimery używane w cewnikach stosowanych w praktyce klinicznej. Długotrwałe stosowanie cewników nie tylko negatywnie wpływa na jakość życia pacjenta, ale również zwiększa ryzyko poważnych infekcji dróg moczowych. Szacuje się, że ryzyko rozwoju ZUM związane z długotrwałym cewnikowaniem pacjenta wzrasta o 5% każdego dnia.

Celem tego projektu jest sprawdzenie zdolności nowego, wyizolowanego ze ścieków bakteriofaga nazwanego vB_EcoS_10.1, jego enzymów – depolimerazy oraz endolizyny oraz wybranych antybiotyków, w zwalczaniu biofilmów tworzonych na cewnikach urologicznych przez kliniczne szczepy UPEC. Biorąc pod uwagę drastyczny wzrost w ostatnich latach szczepów UPEC opornych na większość znanych antybiotyków oraz małą liczbę doniesień naukowych o bakteriofagach i fagowych enzymach infekujących te bakterie, badania te wydają się być konieczne do lepszego zrozumienia interakcji między fagami i bakteriami UPEC. Aby jak najwierniej odwzorować naturalny proces powstawania biofilmu, badania będziemy przeprowadzać w sztucznym moczu wykorzystując przepływowy system produkcji biofilmu w cewniku. Izolaty kliniczne UPEC zostały pozyskane od hospitalizowanych pacjentów z objawami ZUM. W celu sprawdzenia zdolności degradacji biofilmu utworzonego przez te bakterie na cewniku będziemy podawać zarówno bakteriofaga, jak i jego enzymy oraz antybiotyki osobno oraz w kombinacjach. Postaramy się odpowiedzieć na pytanie, która z zastosowanych terapii jest bardziej efektywna.