

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oporność na antybiotyki (ang. AMR) określana jest „cichą pandemią” XXI wieku i znajduje się wśród dziesięciu najważniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie. Z badań opublikowanych przez badaczy z Uniwersytetu Waszyngtońskiego wynika, że w 2019 r. ok. 4,95 mln osób zmarło z powodu infekcji do których przyczyniły się zakażenia bakteryjne oporne na antybiotyki, w tym 1,27 mln osób przypisuje się śmierć z powodu infekcji opornych na antybiotyki. Bakterie wykształciły liczne mechanizmy, dzięki którym stają się oporne na antybiotyki, należą do nich m.in. zmiany w przepuszczalności błony, aktywne wypompowywanie antybiotyku z wnętrza bakterii, mogą również wytwarzać specyficzne enzymy zdolne do zahamowania działania antybiotyku. Do grupy tzw. patogenów alarmowych o największym znaczeniu (tj. patogenów zdolnych do ucieczki przed działaniem antybiotyków) zalicza się m.in. bakterie z gatunków *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* spp. (w skrócie **ESKAPE**).

Jedno z innowacyjnych podejść do zwalczania superbakterii obejmuje antybiotyki peptydowe (AMP), których mechanizm działania opiera się m.in. na przerwaniu integralności błony i tworzeniu porów w błonie bakteryjnej. Jednak dokładne mechanizmy działania AMP nie są w pełni poznane. Aby przezwyciężyć antybiotykooporność, najnowsze strategie skupiają się m.in. na wykorzystaniu nanocząstek do dostarczania leków bezpośrednio do bakterii. W naszym projekcie proponujemy zastosowanie nielamelarnych lipidowych nośników, kubosomów jako nośników antybiotyków peptydowych. Kubosom składa się z zakrzywionej przestrzennie podwójnej warstwy lipidowej, tworzącej ściany układu kanałów wodnych. Taka struktura powoduje, że wewnętrzna powierzchnia kryształu jest ogromna (ok. 400 m²/g) i może przyjąć dużą ilość leku. Chociaż badania nad nielamelarnymi nanocząstkami lipidowymi (LNP) są obecnie szeroko rozwijane, liczba klinicznie zatwierdzonych preparatów pozostaje ograniczona. Ilość lipidowych nanocząstek, które są dopuszczone do użytku klinicznego, pozostaje ograniczona i obejmuje głównie preparaty na bazie liposomów. W naszym projekcie spróbujemy znaleźć odpowiedzi na dwa główne pytania, i) czy możemy poprawić efektywność działania przeciwbakteryjnego dostępnych antybiotyków peptydowych poprzez zamknięcie ich w kubosomie modyfikowanym powierzchniowo grupami mającymi powinowactwo do błony bakteryjnej, ii) jaki jest prawdopodobny mechanizm i kinetyka oddziaływania tych nośników z modelowymi i biologicznymi błonami bakteryjnymi. Znalezienie odpowiedzi na te pytania może umożliwić rozwijanie zastosowań klinicznych lipidowych nośników w zwalczaniu infekcji bakteryjnych.

Naturalne AMP są podatne na degradację chemiczną i enzymatyczną *in vivo*, co prowadzi do słabego wchłaniania po podaniu doustnym. Unieruchamianie AMP w lipidowych nośnikach może poprawić skuteczność terapeutyczną poprzez wydłużenie czasu krążenia i działanie przeciwdrobnoustrojowe. W celu wzmocnienia interakcji z błonami bakteryjnymi będziemy odpowiednio funkcjonalizować powierzchnię LNP. W naszych badaniach skupimy się na modelach bakterii z grupy ESKAPE. Do badań wybierzemy antybiotyki, które destabilizują ujemnie naładowane błony komórkowe bakterii, takie jak polimyksyna B, nizyna i kolistyna. Określimy m.in. wpływ nanocząstek lipidowych funkcjonalizowanych powierzchniowo na modelowe i biologiczne. W tych badaniach zastosujemy techniki mikroskopowe (konfokalną laserową mikroskopię skaningową (CLSM)) oraz rentgenowskie (rozpraszanie promieni rentgenowskich pod małym kątem (SAXS)), metody elektrochemiczne oraz spektroskopię fluorescencyjną. Połączenie tych metod pozwoli na określenie mechanizmu i kinetyki oddziaływań pomiędzy LNP z wbudowanymi lekami a błoną bakteryjną. Końcowym etapem będzie weryfikacja działania nośników na błonach biologicznych w warunkach *in vitro*. Przewidujemy, że wyniki pogłębią naszą podstawową wiedzę na temat oddziaływań między LCP i komórkami bakteryjnymi, a także wpływu nanocząstek lipidowych domieszkowanych AMP na bakterie, co pozwoli na wybranie efektywnego układu o właściwościach antibakteryjnych.