

Niewłaściwe stosowanie antybiotyków oraz ich nadużywanie przyczynia się do rozwoju bakterii opornych na wiele leków, tak zwanych „superbakterii”. Bakterie nabywają oporność szybciej niż odkrywane są nowe antybiotyki i przewiduje się, że jeśli ten stan nie ulegnie spowolnieniu to liczba ludzi umierających corocznie z powodu infekcji bakteryjnych wzrośnie kilkunastokrotnie (do około 10 milionów) do 2050 roku. Bakterie wielolekooporne to jedno z największych globalnych zagrożeń, a brak skutecznych form leczenia to wielkie wyzwanie dla współczesnej medycyny. Z tego powodu, rozwój nowych, efektywnych leków i rozwiązań terapeutycznych jest niezwykle istotny. Jedną z takich opcji terapeutycznych może być zimna plazma i podejścia oparte na zastosowaniu światła widzialnego: przeciwdrobnoustrojowa inaktywacja fotodynamiczna (aPDI), przeciwdrobnoustrojowe światło niebieskie (aBL) oraz przeciwdrobnoustrojowa inaktywacja sonofotodynamiczna (SPDI), które to przyciągają coraz większą uwagę naukowców. W środowisku naturalnym bakterie narażone są na różne rodzaje stresu. Podstawowym wyzwaniem dla bakterii żyjących w środowisku tlenowym jest stres oksydacyjny spowodowany gromadzeniem się reaktywnych form tlenu (RFT) w komórce. Różne zanieczyszczenia środowiskowe i czynniki stresowe wywierają presję selekcyjną na mikroorganizmy, na skutek czego bakterie mutują, ewoluują i adaptują się do niekorzystnych warunków środowiska. Z tego powodu, niezbędne jest określanie czynników przyczyniających się do powstawania antybiotykooporności w rezerwuarach środowiskowych oraz przeprowadzenie badań nad zjawiskiem adaptacji na różne czynniki i podejścia terapeutyczne. Dla przykładu, wiele badań wskazuje na rozwój koselekcji, czyli zjawiska, kiedy jeden czynnik, np. antybiotyk może selekcjonować oporność na inne antybiotyki, środki dezynfekujące i metale ciężkie. Mechanizmy leżące u podstaw koselekcji obejmują takie zjawiska jak tolerancja, oporność krzyżowa, współoporność oraz oporność plejotropowa. Podczas opracowywania nowych metod przeciwdrobnoustrojowych ważna jest ocena ryzyka rozwoju adaptacji (tolerancji i/lub oporności). aBL, aPDI, SPDI oraz zimna plazma są uważane za podejścia terapeutyczne niskiego ryzyka rozwoju oporności przez mikroorganizmy, ze względu na powstawanie RFT, które wpływają na wiele celów w komórce bakteryjnej (w przeciwieństwie do antybiotyków, które oddziałują na jeden, określony cel w komórce). Niemniej jednak, w wyniku mutagennych właściwości RTF i heterogenicznego (niejednorodnego) środowiska miejsca infekcji, jest bardzo prawdopodobne, że komórki bakteryjne, które przeżyją, ulegną mutacjom, na skutek czego mogą tworzyć bardziej tolerancyjne fenotypy. Istnieje również ryzyko, że w wyniku powtarzającej się ekspozycji komórek bakteryjnych na warunki cyklicznego stresu oksydacyjnego, bakterie mogą przystosować się do innego rozwiązania terapeutycznego właśnie w wyniku zjawiska koselekcji. Głównym celem niniejszego projektu jest ocena ryzyka rozwoju koselekcji na różne warunki stresowe [tj. aBL, aPDI, SPDI, zimną plazmę, promieniowanie UV, kwas podchlorawy (HOCl), nadtlenek wodoru (H₂O₂) i antybiotyki]. Głównym obiektem badań będzie pałeczka okrężnicy (*Escherichia coli*). Adaptacyjna ewolucja laboratoryjna (ALE) jest ważnym podejściem naukowym, przyczyniającym się do zrozumienia mechanizmów adaptacyjnych mikroorganizmów do różnych środowisk, w tym na warunki stresowe. Podejście to umożliwia znaczący wgląd w mikrobiologię ewolucyjną w kontrolowanych warunkach i pomaga zrozumieć genetyczne podstawy zwiększonej oporności drobnoustrojów. Tolerancja jest zjawiskiem napędzającym ewolucję oporności, dlatego odpowiednie podejście terapeutyczne ograniczające rozwój tolerancji powinno być kluczem w zapobieganiu rozwojowi oporności. Z tego powodu bardzo ważna jest ocena ryzyka rozwoju tolerancji i oporności drobnoustrojów na nowe, w tym na alternatywne metody przeciwdrobnoustrojowe, a także ocena ryzyka koselekcji, np. na antybiotyki i/lub na inne środki przeciwdrobnoustrojowe. W ramach niniejszego projektu spodziewamy się ocenić ryzyko rozwoju adaptacji (tolerancji i/lub oporności) na warunki stresowe generowane przez antybiotyki i alternatywne rozwiązania terapeutyczne, a także ocenić ryzyko rozwoju koselekcji na te czynniki. Wyniki projektu mogą wskazać możliwe ograniczenia testowanych rozwiązań terapeutycznych, które po zastosowaniu odpowiedzialnej polityki leczenia mogą zostać przewyciężone. Ponadto uzyskane wyniki mogą przyczynić się do poszerzenia wiedzy na temat koselekcji pod wpływem różnych warunków stresowych, a tym samym do opracowania odpowiednich protokołów terapeutycznych.