

Odkrycie antybiotyków było rewolucyjnym przełomem w leczeniu chorób zakaźnych, ale ich powszechne stosowanie sprawiło, że stały się one nieskuteczne w leczeniu wielu infekcji bakteryjnych. Zjawisko to znane jest jako oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial resistance*, AR). Jeśli bakteria wykazuje oporność na więcej niż jeden antybiotyk, uznaje się ją za wielolekooporną (ang. *multidrug resistant*, MDR). Obecnie najbardziej groźnymi patogenami bakteryjnymi dla ludzi są bakterie Gram-ujemne, które od momentu opublikowania pierwszego raportu WHO dotyczącego listy priorytetowych patogenów bakteryjnych w 2017 r. nadal są klasyfikowane jako grupa o krytycznym priorytecie. W najnowszym raporcie WHO z 2024 r. bakterie Gram-ujemne utrzymują swój status krytyczny. Najwyższe oceny otrzymały: oporne na karbapenemy *Acinetobacter baumannii* (CRAB), oporne na karbapenemy Enterobacterales (CRE) oraz oporne na cefalosporyny trzeciej generacji Enterobacterales (3GCRE). Rozwój AR osiągnął obecnie poziom krytyczny, zagrażając naszemu zdrowiu i powodując znaczne obciążenia ekonomiczne dla naszego społeczeństwa. Opracowanie i stosowanie nowych antybiotyków wydaje się najbardziej oczywistym sposobem przezwyciężenia oporności na antybiotyki. Jednakże opracowywanych jest bardzo niewiele nowych antybiotyków. Dlatego też pilnie potrzebne są realne rozwiązania, które pozwolą zwiększyć liczbę dostępnych opcji terapeutycznych. Zainspirowani paradygmatem połączenia kwasu klawulanowego i antybiotyków β -laktamowych, opracowano różnorodne adiuwanty antybiotykowe, które mają na celu zwiększenie skuteczności antybiotyków lub opóźnienie pojawienia się oporności. **W związku z tym postawiliśmy hipotezę, że opracowanie szerokospektralnych adiuwantów antybiotykowych, wykazujących działanie wspomagające w połączeniu z wieloma klasami istniejących antybiotyków, przyniosłoby ogromne korzyści w leczeniu zakażeń bakteryjnych. W oparciu o nasze wieloletnie doświadczenie (prawie 20 lat) w badaniach nad fotodynamiczną inaktywacją przeciwdrobnoustrojową (aPDI), chcemy przedstawić aPDI jako nieantybiotykową metodę leczenia, która bez wątpienia może służyć jako adiuwant o szerokim spektrum, przywracając wrażliwość krytycznych patogenów na antybiotyki.** Uważa się, że najsilniejszy środek wspomagający ma następujące cechy: powoduje permeabilizację błony komórkowej, hamuje pompy efluksowe, dezaktywuje enzymy, hamuje *quorum sensing* i rekrutuje komórki odpornościowe do miejsca infekcji. Jesteśmy w stanie wykazać, że aPDI może wywierać wszystkie wyżej wymienione efekty na komórki mikroorganizmów, wykazując bardzo silne i szerokie spektrum działania jako środek wspomagający antybiotyki. Podczas aPDI cząsteczki zwane fotouczulaczami są wzbudzane przez światło o określonej długości fali w obecności tlenu, co prowadzi do wytworzenia reaktywnych cząsteczek (RMS). RMS mogą zabijać bakterie poprzez utlenianie ich biomolekuł, zwłaszcza tych tworzących zewnętrzne struktury bakterii, takie jak błona komórkowa i ściana komórkowa, które są powszechnie uznawane za główne cele aPDI. Ponadto RMS mogą zakłócać proces syntezy białek, wywoływać mutacje DNA i aktywować czynniki sprzyjające śmierci komórek, gdy przenikają do wewnętrznych struktur bakterii. Ze względu na taki wielokierunkowy charakter RMS, aPDI może potencjalnie unieszkodliwić szczepy bakterii niezależnie od ich poziomu AR i mechanizmów, a co ważniejsze, ma mniejszą zdolność do wywoływania AR w porównaniu z antybiotykami. Podobnie RMS generowane przez aPDI są skuteczne w niszczeniu biofilmów bakteryjnych, które mogą być oporne na najbardziej agresywne schematy antybiotykoterapii. Ponieważ antybiotyki i aPDI są dwoma niezbędnymi i obiecującymi metodami leczenia zakażeń bakteryjnych, pojawiają się badania nad opracowaniem nowego, bezpiecznego i skutecznego podejścia do zwalczania wielolekoopornych patogenów bakteryjnych poprzez połączenie antybiotyków i aPDI.

Projekt ma na celu udzielenie odpowiedzi na następujące pytania badawcze:

- (1) Nie wiadomo, czy indukowana przez aPDI ponowna wrażliwość bakterii lekoopornych na antybiotyki jest specyficzna dla PS i zależy od typu wzrostu mikroorganizmów.
- (2) Nie wiadomo, czy indukowana przez aPDI ponowna wrażliwość bakterii lekoopornych na antybiotyki obejmuje wszystkie najczęściej występujące genotypy wykazujące różne mechanizmy oporności na antybiotyki.
- (3) Mechanizmy molekularne działania adiuwantu aPDI są nadal słabo poznane.
- (4) Nie wiadomo, czy terapia skojarzona aPDI/antybiotyki prowadzi do ewolucji i przenoszenia oporności na terapię.
- (5) Nie wiadomo, czy terapia skojarzona aPDI/antybiotyki wywiera działanie cytotoksyczne i genotoksyczne na komórki eukariotyczne oraz komórki drobnoustrojów.