

Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii
Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Mgr Patrycja Krystyna Ogonowska

Metoda fotodynamiczna jako potencjalne narzędzie eradykacji *Staphylococcus aureus* kolonizującego chorych z atopowym zapaleniem skóry

STRESZCZENIE

U zdecydowanej większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (AZS) zmiany skórne są skolonizowane przez *Staphylococcus aureus*. Bakterie te produkują szereg czynników wirulencji, w tym toksyny posiadające właściwości superantygenów. Działanie superantygenów prowadzi do nadmiernej proliferacji limfocytów, a w efekcie do masowej produkcji cytokin prozapalnych, powodując nasilenie stanu zapalnego u pacjentów z AZS. Nieleczeni pacjenci są potencjalnym rezerwuarem *S. aureus*, czego wynikiem jest rozprzeszczerzenie się drobnoustroju w populacji, a w szerszej perspektywie wzrost liczby poważnych infekcji bakteryjnych. Dekolonizacja gronkowca złocistego ze skóry pacjentów z AZS może umożliwić przywrócenie prawidłowego funkcjonowania skóry i odbudowę jej naturalnej flory bakteryjnej. W związku z tym, iż obecne metody dekolonizacji *S. aureus* wiążą się z wieloma skutkami ubocznymi, w niniejszej pracy jako alternatywę zaproponowano metodę fotodynamiczną skierowaną przeciwko drobnoustrojom (ang. *antimicrobial photodynamic inactivation*, aPDI). Metoda fotodynamiczna opiera się na działaniu (i) związku fotouczulającego, (ii) światła widzialnego o określonej długości fali oraz (iii) tlenu. W wyniku działania tych trzech czynników powstają reaktywne formy tlenu, które uszkadzają istotne komponenty komórkowe drobnoustrojów, prowadząc do ich śmierci.

Celem niniejszej rozprawy była charakterystyka genotypowa izolatów *S. aureus* pochodzących od pacjentów z AZS, weryfikacja efektywności aPDI wobec klinicznych i referencyjnych izolatów *S. aureus* oraz zbadanie wpływu aPDI na toksyny o istotnym znaczeniu dla patogenności *S. aureus*. Efektywność aPDI została zweryfikowana na modelach *ex vivo* (świńskiej skóry) i *in vivo* (mysiej skóry).

Badana grupa izolatów *S. aureus* pochodzących od pacjentów z AZS jest wysoce zróżnicowana pod kątem genetycznym. aPDI z zastosowaniem różu bengalskiego oraz światła zielonego prowadzi do eradykacji zarówno klinicznych, jak i referencyjnych szczepów *S. aureus*. Ponadto udowodniono, że aPDI w subletalnych warunkach, powodowała spadek ekspresji czterech z pięciu badanych genów kodujących toksyny. Takiego efektu nie zaobserwowano na poziomie zmiany ilości białka, natomiast pod wpływem aPDI toksyny traciły swoją aktywność. Na modelu mysim wykazano, iż aPDI prowadzi do statystycznie istotnego zmniejszenia liczby *S. aureus* na powierzchni skóry. Powyższe obserwacje wskazują, że aPDI może stanowić skuteczną metodę prowadzącą do dekolonizacji skóry u pacjentów z AZS oraz obniżenia aktywności badanych toksyn, co może w istotny sposób doprowadzić do zmniejszenia stanu zapalnego u pacjentów z AZS.