

## STRESZCZENIE PRACY

Tematyka niniejszej rozprawy doktorskiej skupiona jest na wielolekoopornych drobnoustrojach, które należą do tak zwanej grupy ESKAPE. Nazwa ta stanowi akronim mikroorganizmów z podwyższonej grupy ryzyka, które są w stanie dzięki nabytym mechanizmom z łatwością uciec od biobójczej aktywności antybiotyków: *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter cloacae*. Według raportu O'Neil z 2016 roku *The Review on Antimicrobial Resistance (AMR)* liczba śmiertelnych przypadków spowodowanych lekoopornością drobnoustrojów może znacznie przekraczać liczbę zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi do 2050 roku. Ponadto, liczba przypadków śmiertelnych na skutek AMR, również w roku 2050 może wynosić aż 10 milionów rocznie, jeżeli żadne działania nie zostaną podjęte w celu zatrzymania postępującego problemu antybiotykooporności. W obliczu postępującego kryzysu, wszelkie działania, które prowadzą do zminimalizowania stosowania antybiotyków, bądź prowadzą do eliminacji drobnoustrojów na innej drodze działania stają się atrakcyjnymi narzędziami do walki z AMR.

Niniejsza praca skupiona jest na wykorzystaniu inaktywacji fotodynamicznej celem uwrażliwienia izolatów klinicznych z grupy ESKAPE na działanie antybiotyków. Inaktywacja fotodynamiczna (ang. *Antimicrobial Photodynamic Inactivation*, aPDI) opiera się na wykorzystaniu światła widzialnego z zakresu 380 nm - 740 nm, tlenu oraz fotouczulaczy, zarówno egzogennych jak i endogennych w przypadku inaktywacji światłem niebieskim (ang. *Antimicrobial Blue Light Inactivation*, aBL). Na skutek fotowzbudzenia tych związków powstają Reaktywne Formy Tlenu (RFT), które to z kolei prowadzą do uszkodzenia różnych struktur w komórkach bakteryjnych i docelowo również do jej śmierci. Liczne prace naukowe wskazują na skuteczność zastosowania fotoinaktywacji aPDI/aBL oraz antybiotyków w celu eradykacji lekoopornych drobnoustrojów. Jednakże, wiele z tych prac w niewłaściwy sposób, tj. z użyciem niewłaściwych metod testowania synergii dowiodło o skuteczności łączenia ze sobą tych dwóch monoterapii.

Przeprowadzone w niniejszej pracy doktorskiej badania, zostały przeprowadzone w oparciu o stworzony przeze mnie protokół testowania interakcji pomiędzy fotoinaktywacją a antybiotykami, opierający się na wykorzystaniu rekomendowanych metod oraz antybiotyków z różnych klas i kategorii oraz o

różnych mechanizmach działania. Właściwie wdrożony protokół testowania synergii daje pełny obraz możliwości jakie niesie ze sobą fotoaktywacja aPDI/aBL jako narzędzie uwrażliwiania drobnoustrojów z grupy ESKAPE o zróżnicowanych profilach oporności. Ponadto, dodatkowymi celami niniejszej pracy była próba wyjaśnienia mechanizmów stojących za efektem synergistycznym pomiędzy aBL/aPDI, a antybiotykami, określenie wymiernego wpływu działania fotoaktywacji na testowane drobnoustroje oraz ocena foto- i cyto-toksyczności jaką niesie ze sobą stosowanie światła widzialnego (niebieskiego). Ostatnim elementem badań była weryfikacja potencjału wykorzystania łączonej terapii (fotoaktywacji i antybiotyku) z wykorzystaniem mysiego modelu *in vivo* rany zakażonej *Staphylococcus aureus* oraz *Pseudomonas aeruginosa*.

Otrzymane przeze mnie wyniki badań naukowych prezentowane w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały opublikowane w 5 załączonych publikacjach naukowych. Całość stanowi zbiór rezultatów spójnych tematycznie.