

Streszczenie w j. polskim

Antybiotykooporność (*ang. antimicrobial resistance; AMR*) stanowi jeden z głównych problemów klinicznych, wynikający z nadmiernego stosowania oraz nadużywania antybiotyków, jak również braku badań and rozwojem nowych leków. Cerageniny (CSAs) są obiecującymi kandydatami do opracowania nowych generacji związków przeciwdrobnoustrojowych. Te steroidowe analogi naturalnych peptydów przeciwdrobnoustrojowych (*ang. antimicrobial peptides, AMPs*) cechuje bakteriobójcze i szerokie spektrum działania oraz właściwości immunomodulujące. Ponadto aktywność przeciwbakteryjna i biokompatybilność ceragenin może być modyfikowana poprzez ich przyłączenie do powierzchni nanomateriałów, np. nanocząstek złota (AuNPs, *ang. Au nanoparticles*).

Celem badań była ocena skuteczności przeciwbakteryjnej ceragenin oraz zawierających je nanosystemów w formie nanocząstek złota w kształcie orzeszków ziemnych (AuP NP, *ang. Au peanut-shaped nanoparticles*) – AuP NP@CSA wobec głównych czynników etiologicznych zapalenia ucha środkowego – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Wykazano zwiększoną aktywność przeciwbakteryjną, zmniejszenie produkcji prozapalnej cytokiny IL-8 oraz lepszą biokompatybilność z komórkami gospodarza nanosystemów AuP NP@CSA w porównaniu do działania samych ceragenin. Ponadto, nie zaobserwowano wpływu ludzkiej woskowiny na aktywność przeciwbakteryjną ceragenin.

Potencjalne mechanizmy oporności na cerageniny zbadano w oparciu o przeprowadzone w warunkach *in vitro* eksperymenty mające na celu indukcję oporności na cerageninę CSA-13 i kolistynę w nowym patogenie szpitalnym, tzw. *emerging pathogen*, jakim jest gram-ujemna pałeczka – *Enterobacter hormaechei* subsp. *steigerwaltii* (ST89). Przeprowadzone badania wykazały, że pomimo wspólnej kationowej natury obu związków, długotrwała ekspozycja *E. hormaechei* na CSA-13 indukowała jedynie umiarkowany poziom oporności na tę cerageninę, w porównaniu do wysokiego stopnia oporności zaobserwowanego po ekspozycji na kolistynę. Co więcej, analizy oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji genomu (*ang. whole genome sequencing, WGS*) i transkryptomu (RNA-seq) badanych szczepów wykazały, że mechanizmy molekularne odpowiedzialne za wysoki poziom oporności na kolistynę wykształcone przez badany szczep *E. hormaechei* podczas długotrwałej ekspozycji na ten antybiotyk nie mają wpływu na jego wrażliwość na cerageninę CSA-13. Dodatkowo zidentyfikowano nowe mechanizmy, które bezpośrednio lub pośrednio mogą przyczyniać się do rozwoju oporności na cerageninę CSA-13 i/lub kolistynę u *E. hormaechei*.