PRECISE: Celowane koniugaty nanociało-lek do terapii zakażeń MRSA

Oporność bakterii na antybiotyki stanowi jedno z najpoważniejszych zagrożeń dla współczesnej medycyny. Szczególnie groźna jest oporność na metycylinę występująca u gronkowieca złocistego (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). *S. aureus* powoduje zakażenia krwi, płuc, kości, zastawek serca, skóry oraz wszczepionych urządzeń medycznych. Zakażenia MRSA są często trudne do wyleczenia, ponieważ bakteria ta jest oporna na wiele powszechnie stosowanych antybiotyków i może tworzyć biofilmy, które zmniejszają skuteczność leczenia i sprzyjają nawracaniu zakażeń. Obecnie stosowane terapie o szerokim spektrum działania, w tym leczenie wankomycyną i linezolidem, oddziałują na cały organizm pacjenta. Takie leczenie może prowadzić do eliminacji pożytecznych bakterii mikrobioty, wywoływać poważne działania niepożądane oraz zwiększać ryzyko rozwoju oporności bakterii. MRSA odpowiada za setki tysięcy zgonów rocznie na całym świecie i został uznany przez Światową Organizację Zdrowia za patogen o wysokim priorytecie, co wymaga opracowania nowych metod leczenia.

Projekt PRECISE ma na celu opracowanie nowej, wysoce ukierunkowanej metody leczenia zakażeń wywoływanych przez MRSA. Zamiast narażać cały organizm pacjenta na działanie wysokiego stężenia antybiotyku, planujemy dostarczyć związek przeciwbakteryjny bezpośrednio do komórki bakteryjnej. Proponowana terapia będzie łączyć dwa składniki: nanociało rozpoznające MRSA oraz nowy związek wiodący o wyjątkowo wysokiej aktywności przeciwbakteryjnej wobec MRSA. Nanociała to bardzo małe fragmenty przeciwciał pochodzące z przeciwciał wielbłądowatych (alpak). Ich niewielkie rozmiary, stabilność i łatwość produkcji sprawiają, że są atrakcyjnymi narzędziami dostarczania leków do precyzyjnie określonych miejsc docelowych.

Nowy związek wiodący o działaniu przeciwbakteryjnym wykazuje wyjątkowo wysoką aktywność wobec zróżnicowanych klinicznych szczepów MRSA opornych na różne klasy środków przeciwdrobnoustrojowych. Poprzez sprzęganie nanociała z tym związkiem stworzymy precyzyjną platformę przeciwbakteryjną, umożliwiającą dostarczenie substancji czynnej bezpośrednio do komórek MRSA.

W ramach projektu współpracować będą specjaliści z Norwegii, Niemiec, Polski i Danii. Naukowcy dokonają selekcji i optymalizacji najskuteczniejszych nanociał wiążących MRSA, opracują niezawodne metody przyłączania przeciwbakteryjnego związku wiodącego do tych nanociał oraz sprawdzą, czy powstałe koniugaty zachowują stabilność i aktywność. Ich działanie przeciwbakteryjne zostanie ocenione wobec różnych klinicznych szczepów MRSA, w tym izolatów o obniżonej wrażliwości na wankomycynę lub opornych na linezolid lub daptomycynę. W ramach badań zostanie również zbadana aktywność wobec biofilmów, toksyczność, interakcje z surowicą oraz możliwość rozwoju oporności przez bakterie. Najbardziej obiecujące koniugaty nanociało-lek zostaną następnie przetestowane w modelach mysich w celu określenia, jak zachowują się w organizmie i czy mogą bezpiecznie zwalczać infekcję.

Oczekiwanym rezultatem projektu jest opracowanie nowej klasy środków przeciwbakteryjnych, którymi można by skuteczniej leczyć zakażenia wywoływane przez MRSA, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności ogólnoustrojowej, ochronie pożytecznych bakterii mikrobioty oraz zmniejszeniu presji selekcyjnej sprzyjającej rozwojowi oporności. Udoskonalone leczenie mogłoby również skrócić czas hospitalizacji, zmniejszyć liczbę powikłań oraz ograniczyć ryzyko nawrotów choroby. Ponieważ szczepy MRSA występują u ludzi, zwierząt i w środowisku, projekt wpisuje się w koncepcję „One Health”. W dłuższej perspektywie ta sama modułowa technologia mogłaby zostać zaadoptowana do zwalczania innych opornych bakterii lub grzybów przez zastąpienie nanociała lub substancji czynnej innymi, odpowiednio dobranymi komponentami. W rezultacie projekt PRECISE może przyczynić się do opracowania nowego kandydata na lek przeciwko MRSA oraz stworzenia szerszej platformy do projektowania ukierunkowanych terapii przeciwko zakażeniom wywoływanym przez patogeny oporne na antybiotyki.