

# Symposium: ANTYBIOTYKI, ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ I SPOSOBY JEJ PRZECIWDZIAŁANIA

10:00-16:30

29.01.2025, ZOOM

	<b>Otwarcie Symposium</b>	
10:00	Sesja: <b>ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ</b> , prowadzenie <b>dr hab. Sylwia Flis, prof. uczelni</b> (Centrum Medycyny Translacyjnej, SGGW)	
10:15	<b>prof. dr hab. Aneta Nowakiewicz</b> <i>Zakład Mikrobiologii Weterynaryjnej, Katedra Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie</i>	<b>Lekooporność bakterii niejedno ma źródło: cicha pandemia antybiotykooporności w kontekście „One health”</b>
10:45	<b>dr Dorota Żabicka</b> <i>Katedra Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Badania Wrażliwości, Narodowy Instytut Leków</i>	<b>Oporność na antybiotyki - aktualna sytuacja w Polsce i na świecie</b>
11:15	<b>dr hab. Anna Różańska, prof. uczelni</b> <i>Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii, Katedra Mikrobiologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński</i>	<b>Strategie zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym i kontroli zakażeń w Polsce</b>
11:45	<b>dr n. med. Monika Wanke-Rytt</b> <i>Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny</i>	<b>Antybiotykooporność - czy na pewno problemem tylko u dorosłych pacjentów?</b>
12:15	<b>dr hab. Radosław Izdebski, prof. instytutu</b> <i>Katedra Mikrobiologii Molekularnej, Narodowy Instytut Leków</i>	<b>Biologia molekularna w epidemiologii szpitalnej</b>
12:45	<b>dr hab. inż. Paweł P. Łabaj, prof. uczelni</b> <i>Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński</i>	<b>Czy brud jest dobry? - o oporności w mikrobiomie środowiskowym</b>
13:15	 <b>Przerwa</b>	
	Sesja: <b>STRATEGIE PRZECIWDZIAŁANIA ANTYBIOTYKOOPORNOŚCI</b> , prowadzenie: <b>dr hab. Adrianna Skoneczna, prof. instytutu</b> (Pracownia Mechanizmów Stabilności Genetycznej, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN)	
13:30	<b>dr hab. Tamara Aleksandrak-Piekarczyk</b> <i>Pracownia Mikrobiologii Stosowanej, Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk</i>	<b>Bakteriocyny – nowa era w walce z opornością bakterii na antybiotyki</b>
14:00	<b>prof. dr. hab. Małgorzata Łobocka</b> <i>Pracownia Biologii Bakteriofagów, Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk</i>	<b>Czy bakteriofagi mogą pomóc w walce z antybiotykoopornymi bakteriami?</b>
14:30	<b>prof. Wlodek Mandrecki</b> <i>Department of Microbiology, Biochemistry &amp; Molecular Genetics, Rutgers New Jersey Medical School</i>	<b>Inhibitor oddziaływania EF-Tu z tRNA jako nowy antybiotyk blokujący translację</b>
15:00	<b>dr Adam Kawalek</b> <i>Pracownia Biologii Molekularnej i Genetyki Bakterii, Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk</i>	<b>Wykorzystanie CRISPRi-seq do wskazania nowych celów dla antybiotyków w bakteriach</b>
15:30	<b>dr n. med. Paweł Grzesiowski</b> <i>Główny Inspektor Sanitarny</i>	<b>Niefarmakologiczne metody zwalczania oporności na antybiotyki</b>
16:15	<b>Zakończenie Symposium</b>	

## **Lekooporność bakterii niejedno ma źródło: cicha pandemia antybiotykooporności w kontekście „One health”**

prof. dr hab. Aneta Nowakiewicz

*Zakład Mikrobiologii, Katedra Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie*

1. Przyczyny lekooporności bakterii, definicje wprowadzające.
2. Podstawowe mechanizmy oporności na antybiotyki: człowiek-zwierzę- środowisko- czy źródło drobnoustrojów ma związek z mechanizmem lekooporności? Znaczenie w kontekście koncepcji „Jedno zdrowie”?
3. Oporność typowych patogenów i bakterii oportunistycznych: czy istnieje wspólna przestrzeń?
4. Zwierzęta wolno żyjące jako marker kontaminacji środowiska: nieznane rezerwuary szczepów wielolekoopornych, w tym tzw. „superbakterii”. Czy brak stosowania antybiotykoterapii celowanej ma znaczenie?
5. Dotychczas podjęte działania w walce z lekoopornością: czy możemy zrobić coś więcej?
6. Perspektywy: czy czeka nas powrót do ery przed antybiotykoterapią?

## Oporność na antybiotyki - aktualna sytuacja w Polsce i na świecie

dr Dorota Żabicka

Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów,  
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków

Oporność na antybiotyki (AMR) jest problemem globalnym, który należy rozpatrywać w oparciu o podejście „Jedno zdrowie”, obejmującym zdrowie ludzi i zwierząt oraz środowisko. W systemie ochrony zdrowia monitorowanie AMR prowadzone jest na różnych poziomach: od systemów szpitalnych poprzez systemy monitorowania regionalne, krajowe i globalne. Na świecie największym systemem monitorowania lekowrażliwości obejmującym wszystkie kontynenty jest Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), sieć utworzona i koordynowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). W Europie oprócz monitorowania w systemie GLASS, monitorowanie AMR prowadzone jest w ramach różnych sieci przez Europejskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ECDC) w Sztokholmie dla krajów Unii Europejskiej (UE) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego: Islandii i Norwegii (EOG), a dla pozostałych krajów także w ramach sieci Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance Network (CESAR) koordynowanej przez WHO i zbierającej dane o wrażliwości na antybiotyki szczepów wybranych gatunków bakterii izolowanych z posiewów krwi. WHO i ECDC ściśle ze sobą współpracują i udostępniają dane. Raporty z monitorowania prowadzonego przez te sieci dostępne są na stronach internetowych WHO i ECDC.

Dane z monitorowania szczepów izolowanych z zakażeń łożyska krwi wskazują, że obecnie zarówno w Polsce jak i na świecie największym problemem jest oporność pałeczek jelitowych, głównie *Klebsiella pneumoniae* na karbapenemy. Oporność na karbapenemy u tego gatunku w Polsce wynika głównie z rozprzestrzeniania się szczepów wytwarzających karbapenemazy typu NDM, oraz w mniejszym stopniu inne karbapenemazy, głównie KPC i OXA-48. W ostatnich latach w Polsce zaobserwowano znamienne statystycznie wzrost współczynnika zapadalności na zakażenia wywołane przez *K. pneumoniae* oporne karbapenemy, z 1,38 zakażeń na 100 000 populacji w 2019 roku do 3,69 zakażeń na 100 000 populacji w roku 2023. U tego gatunku w okresie od 2019 do 2023 roku zanotowano również znamienne statystycznie wzrost częstości izolacji szczepów opornych na cefalosporyny III generacji (z 10,53 do 13,11 na 100 000 populacji) oraz na fluorochinolony (z 11,00 do 12,93 na 100 000 populacji). Podobne zjawisko znamiennego statystycznie wzrostu częstości izolacji w latach 2019-2023, z 0,00 do 0,08 na 100 000 populacji zaobserwowano w przypadku *Escherichia coli* i oporności na karbapenemy.

Oporność *Staphylococcus aureus* na metycylinę stanowi jeden z istotnych wskaźników dla zjawiska oporności na antybiotyki na świecie. W Polsce w 2023 roku stwierdzono spadek w stosunku do 2019 roku współczynnika zapadalności na zakażenia szczepami *S. aureus* opornymi na metycylinę (MRSA) z 4,26 na 100 000 populacji do 3,52 na 100 000 populacji. Niestety tendencji spadkowej nie zaobserwowano dla *Enterococcus faecium* i oporności na wankomycynę, ponieważ w tym przypadku stwierdzono znamienne statystycznie wzrost współczynnika zapadalności z 2,94 do 3,90 na 100 000 populacji.

Przeciwdziałanie rozprzestrzenianiu oporności na antybiotyki wymaga skoordynowanych, planowych działań podejmowanych w poszczególnych krajach. Monitorowanie AMR pozwala ocenić skalę problemu, zidentyfikować największe zagrożenia i zaproponować strategie prowadzące do obniżenia współczynnika zapadalności na zakażenia wywołane przez drobnoustroje z kluczowymi mechanizmami oporności na antybiotyki.

## **Strategie zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym i kontroli zakażeń w Polsce**

dr hab. Anna Róžańska, prof. uczelni

*Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii, Katedra Mikrobiologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński*

Narastająca antybiotykooporność to obecnie jedno z najważniejszych wyzwań zdrowia publicznego oraz medycyny. Zespół ekspertów Europejskiego Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ECDC) szacuje, że liczba zgonów i lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY – ang. disability-adjusted life years) będących skutkiem zakażeń wielolekoopornymi szczepami bakterii w krajach europejskich przekracza łączne obciążenia dla grypy, HIV/AIDS i gruźlicy wyrażone za pomocą tych wskaźników. Problem lekooporności to przede wszystkim skutek niewłaściwego i/lub nadmiernego stosowania antybiotyków. Skuteczne wdrożenie programów zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym, na poziomie jednostek ochrony zdrowia, ale też regionalnym czy krajowym, jest zatem niezbędne dla poprawy sytuacji w zakresie lekooporności. Jednak równie ważne są działania mające na celu zapobieganie zakażeniom, w szczególności zakażeniom związanym z opieką zdrowotną, w tym ich monitorowanie i kontrolę. Programy zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym i kontroli zakażeń są zatem uzupełniającymi się strategiami na polu walki z lekoopornością. Rekomendacje wskazujące kształt i funkcjonowanie tych programów, opracowane przez ekspertów w oparciu o dowody naukowe, są powszechnie dostępne i znane. Najważniejsze elementy programów zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym to powołanie w szpitalach zespołów ekspertów, kierowanych przez lidera – lekarza chorób zakaźnych. Najważniejsze zadania takich zespołów to: szkolenia personelu medycznego w zakresie stosowania antybiotyków, w tym optymalnych terapii, lekooporności oraz skutków nadmiernego/nieprawidłowego ich stosowania, prowadzenie audytów zgodności praktyki z zaleceniami, ale także monitorowanie zużycia antybiotyków. Zadania te muszą być realizowane we współpracy z innymi zespołami, w szczególności z laboratorium mikrobiologicznym czy zespołami ds. kontroli zakażeń.

Skuteczne programy zapobiegania i kontroli zakażeń natomiast to powołanie zespołów kontroli zakażeń, których członkowie opracowują procedury zapobiegania zakażeniom, prowadzą szkolenia w tym zakresie dla personelu, wykrywają i rejestrują zakażenia oraz analizują i raportują uzyskane wyniki. Monitorowanie zakażeń jest niezbędne dla wiarygodnej oceny sytuacji epidemiologicznej. Pomocą w realizacji tych zadań mogą być rekomendacje ECDC obejmujące szczegółowe protokoły monitorowania zakażeń opracowywane w ramach sieci HAI-Net, dotyczące w szczególności pacjentów operowanych, hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii oraz przebywających w jednostkach opieki długoterminowej.

Uczestnictwo w programach monitorowania zakażeń ECDC, a także w programach monitorowania lekooporności oraz zużycia antybiotyków, umożliwia ocenę sytuacji w krajach biorących w tych programach udział. Dane z Polski dostępne są w ograniczonym zakresie, tzn. corocznie zbierane i raportowane są jedynie dane o zużyciu antybiotyków i prevalencji lekoopornych szczepów w zakażeniach inwazyjnych (moduły ESAC-Net "European Surveillance of Antibiotic Consumption Network" oraz EARS-Net „European Surveillance of Antimicrobial Resistance Network”). Dane dotyczące epidemiologii zakażeń oraz wdrożenia programów ich kontroli w polskich szpitalach pochodzą głównie z nielicznych, zwykle jednośrodkowych badań i publikowane są jako opracowania w naukowych czasopismach, poza raportami ECDC.

Dane prezentowane w tych publikacjach wskazują, że wdrożenie rekomendowanych strategii zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym i programów kontroli zakażeń w Polsce nie jest optymalne. Poprawa sytuacji w tym zakresie wymaga pilnych interwencji, zarówno na poziomie szpitali, jak i krajowym.

## **Antybiotykooporność - czy na pewno problemem tylko u dorosłych pacjentów?**

dr n. med. Monika Wanke-Rytt

*Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny*

Antybiotykooporność to jedno z najpoważniejszych wyzwań zdrowotnych współczesnego świata, dotykające również dzieci. Problem ten wynika z nadmiernego stosowania antybiotyków w ochronie zdrowia, rolnictwie i weterynarii. Prowadzi to do selekcji szczepów bakterii opornych na leki. W przypadku dzieci, ich układ odpornościowy jest w fazie rozwoju, co sprawia, że są one bardziej narażone na ciężkie zakażenia.

Globalnie, szacuje się, że rocznie na zakażenia wywołane szczepami wielolekoopornymi umiera około 700 tysięcy osób. W skali globalnej, według raportów Światowej Organizacji Zdrowia, ocenia się, że co roku na zakażenia spowodowane opornymi bakteriami umiera około 230 000 dzieci poniżej 5. roku życia. W Polsce sytuacja również nie jest optymistyczna: według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego, liczba zakażeń bakteryjnych opornych na antybiotyki stale rośnie.

Antybiotykooporność wpływa na wydłużenie czasu hospitalizacji, zwiększa ryzyko poważnych powikłań oraz podnosi koszty leczenia. W obliczu tego problemu kluczowe staje się wprowadzenie odpowiednich strategii, takich jak edukacja pacjentów i rodziców na temat konieczności stosowania antybiotyków tylko w uzasadnionych przypadkach, a także promowanie skutecznych szczepień.

Walka z antybiotykoopornością wymaga globalnej współpracy, aby zapewnić lepsze zdrowie zarówno dzieci, jak i dorosłych w przyszłości. Tylko poprzez skoordynowane działania możemy ograniczyć wpływ tego niepokojącego zjawiska, które może zagrozić postępom medycyny.

## **Biologia molekularna w epidemiologii szpitalnej**

dr hab. Radosław Izdebski, prof. instytutu

*Katedra Mikrobiologii Molekularnej, Narodowy Instytut Leków*

Metody oparte na technikach biologii molekularnej mają zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej podczas ustalania czynnika etiologicznego zakażenia, wykrycia genów oporności czy też w dochodzeniach epidemiologicznych. Powszechnie stosuje się Real-time PCR do wykrycia istotnych klinicznie bakterii, wirusów czy grzybów. Zestawy do Real-time PCR identyfikujące określone typy patogenów mogą również umożliwiać wykrycie genów oporności na najważniejsze grupy antybiotyków. Spektrometria mas umożliwia precyzyjną identyfikację gatunkową na podstawie charakterystycznych dla gatunku widm białkowych.

W ostatnich latach coraz powszechniej stosuje się sekwencjonowanie genomowe (WGS), które umożliwia uzyskanie najbardziej szerokiej, genetycznej wiedzy o badanych izolatach. Analiza sekwencji WGS pozwala w oparciu o sekwencje pełnych genomów m. in. na inne podejście do identyfikacji gatunkowej, umożliwia wyróżnienie i scharakteryzowanie epidemicznych klonów i ich mechanizmów oporności oraz czynników wirulencji.

W dochodzeniach epidemiologicznych z powodzeniem stosuje się analizę polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP), która umożliwia bardzo precyzyjne różnicowanie wewnątrzgatunkowe izolatów.

## **Czy brud jest dobry? - o oporności w mikrobiomie środowiskowym**

dr hab. inż. Paweł P Łabaj, prof. uczelni

*Małopolskie Centrum Biotechnologii, Uniwersytet Jagielloński*

Oporność na antybiotyki (AMR) stanowi jedno z najpoważniejszych zagrożeń zdrowia publicznego XXI wieku. Konsorcjum MetaSUB (Metagenomics and Metadesign of Subways and Urban Biomes) bada mikrobiom środowiskowy w przestrzeniach miejskich na całym świecie, w tym obecność genów oporności na antybiotyki. Dzięki zaawansowanym metodom sekwencjonowania i analizom bioinformatycznym, MetaSUB identyfikuje wzorce rozprzestrzeniania się AMR w różnych miastach oraz monitoruje potencjalne ryzyko transferu oporności między mikroorganizmami. Wyniki tych badań dostarczają cennych informacji na temat dynamiki AMR w środowiskach miejskich, umożliwiając rozwój strategii zapobiegania i przeciwdziałania globalnemu zagrożeniu oporności bakteryjnej.

## **Bakteriocyny – nowa era w walce z opornością bakterii na antybiotyki**

dr hab. Tamara Aleksandrak-Piekarczyk

*Pracownia Mikrobiologii Stosowanej, Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk*

Bakteriocyny to naturalne substancje przeciwdrobnoustrojowe, produkowane również przez bezpieczne bakterie kwasu mlekowego, które oferują skuteczne i bezpieczne alternatywy dla tradycyjnych antybiotyków, zwłaszcza w kontekście rosnącej oporności na leki. Dzięki ich unikalnym mechanizmom działania, polegającym na specyficznym wiązaniu się z receptorami bakteryjnymi i selektywnym niszczeniu komórek patogennych, bakteriocyny mogą wykazać skuteczność w zwalczaniu infekcji bez zakłócania mikrobioty pacjenta.

Obecne zastosowania bakteriocyn obejmują przemysł spożywczy, w którym wykorzystywane są jako naturalne konserwanty, oraz bardzo sporadycznie, branżę weterynaryjną i medyczną. W leczeniu infekcji bakteryjnych niskotoksyczne dla komórek eukariotycznych bakteriocyny takie jak nisina i pediocyna PA-1 (PedPA-1) wykazują potencjał w walce z patogenami, których zwalczanie antybiotykami jest coraz trudniejsze. Co więcej, ich niskie ryzyko wywołania zjawiska oporności oraz kompatybilność z tradycyjnymi antybiotykami otwierają nowe możliwości w terapii kombinowanej, ograniczając rozwój opornych mutantów.

W przyszłości bakteriocyny mogą stanowić kluczowy element terapii przeciwko enterokokom opornym na wankomycynę (VRE), gronkowcom opornym na metycylinę (MRSA) lub *Clostridium difficile*, jako związki zwiększające skuteczność antybiotyków w zwalczaniu opornych szczepów bakterii lub nawet odegrać istotną rolę w medycynie przyszłości jako skuteczna i bezpieczna alternatywa dla antybiotyków.



## Czy bakteriofagi mogą pomóc w walce z antybiotykoopornymi bakteriami?

prof. dr hab. Małgorzata Łobocka

*Pracownia Biologii Bakteriofagów, Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk*

Bakteriofagi są wirusami infekującymi specyficznie tylko bakterie. Nie namnażają się w komórkach wyższych organizmów. Chociaż po ich odkryciu w początkach XX wieku służyły jako terapie, spektakularny sukces antybiotyków w walce z bakteriami spowodował na długie lata odejście od terapii z użyciem fagów. Dopiero wzrost liczby zakażeń antybiotykoopornymi bakteriami w połączeniu z postępowaniem w badaniach nad bakteriofagami spowodował przełom w podejściu do terapeutycznego wykorzystania bakteriofagów. Bakteriofagi infekują zarówno bakterie wrażliwe jak i odporne na antybiotyki. Są samokontrolującymi się czynnikami terapeutycznymi, obecnymi w miejscu infekcji tak długo, jak długo są tam wrażliwe bakterie. Są specyficzne względem bakterii określonego gatunku lub rodzaju. Nie zabijają więc innych organizmów mikrobioty. Spektakularne przykłady ich skuteczności terapeutycznej opublikowane we współpracy wiodących ośrodków naukowych i klinicznych doprowadziły do lawinowego wzrostu nakładów na badania nad bakteriofagami, także z udziałem dużych prywatnych firm. Szczególnie perspektywiczne wydaje się wykorzystanie bakteriofagów do leczenia zakażeń bakteriami zaliczonymi do tzw. grupy ESKAPE, które szczególnie szybko nabywają oporność na antybiotyki.

Badania nad skutecznością fagoterapii tych zakażeń były lub są w fazie prób klinicznych. Nie wykazano w nich istotnych efektów ubocznych podawania bakteriofagów, a szereg terapii fagowych ostatniej szansy, związanych z dożylną aplikacją bakteriofagów, zakończyło się sukcesem. Badania nad terapeutycznym zastosowaniem bakteriofagów gronkowcowych należą do najbardziej zaawansowanych. Na ich przykładzie wykazano m. in., że interakcje fag-bakteria w organizmie podlegają wpływom środowiska wewnątrz organizmu, a problem nabywania fagoodporności przez docelowe bakterie jest mniejszy niż pierwotnie przypuszczano. Często wiąże się też ze zmniejszeniem wirulencji bakterii. Ciągłe pierwszoplanowym celem dalszych badań jest kompletna analiza funkcjonalna wszystkich genów bakteriofagów terapeutycznych oraz pozbanienie preparatów tych bakteriofagów zanieczyszczeń pochodzących z bakterii. To ostatnie daje się osiągnąć przez pozbanienie szczepów bakterii do namnażania bakteriofagów, elementów mobilomu mogących kodować toksyny lub czynniki wirulencji. Preferowanym trendem w medycynie przyszłości może być łączenie fagoterapii z antybiotykoterapią. Szereg badań wskazuje, że pozwala to osiągnąć efekt synergistyczny, eliminację żywych bakterii przy mniejszym stężeniu antybiotyku i zawiesiny fagów.

## Inhibitor oddziaływania EF-Tu z tRNA jako nowy antybiotyk blokujący translację

dr Włodek Mandecki, profesor

*Department of Microbiology, Biochemistry & Molecular Genetics, Rutgers New Jersey Medical School*

Obecnie rośnie zapotrzebowanie na nowe antybiotyki umożliwiające leczenie chorób wywołanych przez lekooporne patogeny bakteryjne. W odpowiedzi na to zapotrzebowanie, zastosowaliśmy test, pozwalający na szybkie przeszukanie dużej liczby związków chemicznych pod kątem ich zdolności do inhibicji syntezy białek bakteryjnych, w szczególności dostarczania aminokwasów do rybosomu przez tRNA i czynnik elongacyjny Tu (EF-Tu). Zidentyfikowaliśmy w ten sposób lek o nazwie MGC-10, który zabija bakterie Gram-dodatnie, w tym oporny na metycylinę szczep *Staphylococcus aureus* (MRSA), przy MIC wynoszącym 6  $\mu$ M. Jednocześnie, MGC-10 jest nieszkodliwy dla komórek ssaków, w badaniach *in vitro*, w tym zakresie stężeń. MGC-10 wykazuje aktywność przeciwbakteryjną wobec ponad 50 szczepów MRSA pochodzących z infekcji szpitalnych, hamując wzrost wszystkich testowanych szczepów. Selekcja i badania przesiewowe z użyciem MGC-10 nie wygenerowały żadnych szczepów opornych, co wskazuje, na uniwersalne działanie przeciwbakteryjne tego związku przeciwko *S. aureus*.

Uważamy, że MGC-10 ma potencjał terapeutyczny do miejscowego leczenia trudnych w leczeniu infekcji ran lub skóry wywołanych przez patogeny Gram-dodatnie, takie jak MRSA. W modelu zakażenia skóry myszy przez MRSA, MGC-10 działał porównywalnie lub lepiej niż często używana w takich przypadkach mupirocyna. MGC-10 wykazywał niewielką akumulację w wątrobie myszy leczonych miejscowo.

W kontekście przyszłych zastosowań MGC-10 w leczeniu klinicznym szerokiego zakresu infekcji skóry przez bakterie *S. aureus* oporne na znane antybiotyki, otrzymane wyniki są obiecujące.

## Wykorzystanie CRISPRi-seq do wskazania nowych celów dla antybiotyków w bakteriach

dr Adam Kawalek

*Pracownia Mikrobiologii Molekularnej i Genetyki Bakterii, Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk*

Antybiotykooporność stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań zdrowotnych współczesności. Technologia CRISPR interference (CRISPRi) w połączeniu z sekwencjonowaniem (CRISPRi-seq) otwiera nowe możliwości w badaniu funkcji genów niezbędnych w mechanizmach oporności a przez to identyfikacji potencjalnych celów dla terapii antybiotykowych. CRISPRi-seq umożliwiło kompleksową analizę roli genów niezbędnych w bakteriach, takich jak patogeny ESKAPE, oraz ich interakcji z różnymi klasami antybiotyków, dostarczając informacji o nowych mechanizmach działania i potencjalnych celach dla synergistycznych terapii. W tej prezentacji omówione zostaną najnowsze osiągnięcia i trendy w zastosowaniach CRISPRi-seq w identyfikacji celów dla antybiotyków.

Przedstawione będą również wyniki projektu, w którym zastosowaliśmy CRISPRi-seq w *Pseudomonas aeruginosa*, oportunistycznym patogenie o szerokim spektrum mechanizmów oporności. Poprzez skonstruowanie i analizę biblioteki CRISPRi-seq dla referencyjnego szczepu PAO1, zidentyfikowaliśmy geny niezbędne, których wyciszenie zwiększa wrażliwość bakterii na wybrane klasy antybiotyków, w tym aminoglikozydy, polimyksyny i  $\beta$ -laktamy. Nasze badania ujawniły zarówno znane determinanty oporności, jak i nowe, dotąd niezbadane interakcje gen-antybiotyk, w tym zaskakujące powiązanie genów kompleksu podziałowego z wrażliwością na polimyksyny i aminoglikozydy, oraz dużą grupę genów, których wyciszenie antagonistycznie wpływa na podatność na aminoglikozydy i polimyksyny oraz  $\beta$ -laktamy.

Wyniki te stanowią bogate źródło danych funkcjonalnych, które mogą być wykorzystane do repriorytetyzacji celów w rozwoju nowych antybiotyków przeciwko *P. aeruginosa*.

# Niefarmakologiczne metody zwalczania oporności na antybiotyki

Paweł Grzesiowski  
Główny Inspektor Sanitarny

1. Szybka diagnostyka zakażeń.
2. Celowana i racjonalna terapia.
3. Monitorowanie trendów lekooporności.
4. Izolacja, kohortacja, zwalczanie lekoopornych patogenów w środowisku.
5. Dekolonizacja nosicieli lekoopornych drobnoustrojów.
6. Strategie bioterapii/immunoterapii/immunoprofilaktyki w tym *C. difficile*.

---

## Komitet organizacyjny:

Adrianna Skoneczna (IBB PAN), Sylwia Flis (SGGW), Agnieszka Szczepankowska (IBB PAN), Joanna Bogusławska (CMKP), Joanna Kruszewska (PTBioch), Marek Skoneczny (Sekcja Biotechnologii Molekularnej, Komitet Biotechnologii PAN), Marta Zapotoczna i Alicja Słoczyńska (PTM).

## Patronat:

