

**„Mechanizm antybiotycznego działania aldehydu *trans*-
cynamonowego na szczepy *Escherichia coli*”
mgr Monika Karczewska**

Niniejsza rozprawa doktorska została przygotowana w formie cyklu trzech publikacji oryginalnych, jednego artykułu opublikowanego w formie preprintu i jednej publikacji przeglądowej. Rozprawa dotyczy przeciwdrobnoustrojowego oraz antywirulencyjnego mechanizmu działania aldehydu *trans*-cynamonowego (*t*-CA) wobec patogennych szczepów *Escherichia coli*. Badania przeprowadzono z wykorzystaniem szczepów należących do dwóch istotnych klinicznie patotypów – uropatogennych (*uropathogenic E. coli*, UPEC) oraz enterokrwotocznych (*enterohemorrhagic E. coli*, EHEC) – odpowiedzialnych odpowiednio za zakażenia układu moczowego oraz ciężkie zakażenia przewodu pokarmowego.

Głównym celem pracy było poznanie mechanizmu działania aldehydu *trans*-cynamonowego wobec patogennych szczepów *E. coli*. W szczególności analizowano wpływ badanego związku na przeżywalność bakterii, regulację procesów związanych z wirulencją i tworzeniem biofilmu oraz jego udział w indukcji odpowiedzi ścisłej. Dodatkowo oceniono potencjał aldehydu jako czynnika wspomagającego działanie antybiotyków oraz jego aktywność w modelach *in vitro* i *in vivo*.

Uzyskane wyniki wykazały, że *t*-CA charakteryzuje się szeroką aktywnością przeciwdrobnoustrojową wobec szczepów *E. coli*, niezależnie od ich profilu wirulencji. Działanie związku obejmowało zaburzenie integralności błony komórkowej, zahamowanie procesów biosyntetycznych oraz głęboką reorganizację metabolizmu komórkowego. Wykazano, że ekspozycja bakterii na *t*-CA prowadzi do indukcji odpowiedzi ścisłej zależnej od RelA, której aktywacja wiąże się z przeprogramowaniem ekspresji genów i przejściem komórki w stan adaptacyjny charakterystyczny dla warunków stresowych.

Szczególnie istotnym aspektem pracy było wykazanie wpływu *t*-CA na ograniczenie wirulencji szczepów EHEC. Związek hamował rozwój bakteriofagów kodujących toksynę Shiga oraz obniżał ekspresję genów *stx* zatem może ograniczać patogenność bakterii bez ryzyka nasilania przebiegu zakażenia.

W pracy wykazano ponadto, że *t*-CA skutecznie zaburza proces tworzenia biofilmu przez szczepy UPEC, prowadząc do zmniejszenia biomasy biofilmu oraz ograniczenia syntezy składników macierzy pozakomórkowej. Analiza transkryptomiczna RNA-seq potwierdziła, że działanie *t*-CA obejmuje globalne zmiany w ekspresji genów związanych z metabolizmem energetycznym, odpowiedzią na stres, ruchem komórkowym oraz procesami regulującymi kolonizację i wirulencję.

Ważnym elementem badań była ocena możliwości zastosowania *t*-CA w terapii skojarzonej z fosfomycyną, gdzie wykazano synergistyczne działanie obu związków zarówno wobec wolno żyjących komórek, jak i biofilmu bakteryjnego. Połączenie *t*-CA z fosfomycyną zwiększało skuteczność przeciwdrobnoustrojową oraz ograniczało rozwój oporności podczas długotrwałej ekspozycji bakterii na antybiotyki. Jednocześnie badania przeprowadzone w modelu *Galleria mellonella* potwierdziły skuteczność ochronną terapii skojarzonej *in vivo*.

Uzyskane wyniki wskazują, że aldehyd *trans*-cynamonowy oddziałuje wielokierunkowo na komórkę bakteryjną, łącząc działanie przeciwdrobnoustrojowe z modulacją procesów odpowiedzialnych za wirulencję i adaptację do stresu. Ważną rolę w mechanizmie jego działania odgrywa odpowiedź ścisła, integrująca zmiany metaboliczne i regulacyjne zachodzące w komórce. Przedstawione dane sugerują, że *t*-CA może stanowić obiecujący czynnik wspomagający rozwój nowych strategii antywirulencyjnych i terapii skojarzonych wobec patogennych szczepów *E.coli*.