

Abstrakt

Zakażenia układu moczowego (ZUM) stanowią ogromne wyzwanie dla sektora zdrowia publicznego. ZUM są czwartym pod względem częstości występowania rodzajem zakażeń związanych z opieką zdrowotną (stanowiąc 12,9% takich przypadków), przy czym ponad połowa z nich jest związana z cewnikowaniem. W niniejszej pracy oceniono skuteczność peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP) pochodzących z jadu pająka *Lycosa erythrogna* -a w szczególności wariantu LyeTx I mnΔK – w zwalczaniu ZUM.

Zbadano właściwości bakteriostatyczne i bakteriobójcze tego peptydu oraz przeprowadzono analizę dokowania molekularnego z udziałem adhezyny szczepów UPEC (uropatogennych szczepów *Escherichia coli*). Aktywność antybiofilmową AMP oceniono przy użyciu modeli płytkowych oraz modeli wykorzystujących cewniki. Toksyczność peptydu zbadano zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (na modelach zwierzęcych). Następnie naniesiono AMP na silikon klasy medycznej metodą natrysku ultradźwiękowego w obecności polimeru. Uzyskane powłoki poddano charakterystyce z wykorzystaniem skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM), spektroskopii dyspersji energii promieniowania rentgenowskiego (EDS) zintegrowanej z SEM, spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR) oraz analizy kąta zwilżania, a także zbadano ich aktywność przeciwdrobnoustrojową.

Wyniki wykazały, że LyeTx I mnΔK jest peptydem wykazującym wysoką aktywność wobec szczepów UPEC, co prawdopodobnie wynika z przewidywanego wiązania się z białkiem FimH. LyeTx I mnΔK ograniczył biomasę niektórych izolatów, a przede wszystkim istotnie zmniejszył żywotność komórek UPEC w obrębie biofilmów. Peptyd wykazywał znikomą cytotoksyczność *in vitro* oraz niską toksyczność *in vivo*. Jednakże najwyższa zastosowana dawka powodowała wzrost poziomu kreatyniny w surowicy oraz łagodne zwyrodnienie kanalików nerkowych u zwierząt.

Pokrywanie silikonu klasy medycznej oraz cewników silikonowych polimerami zawierającymi AMP przeprowadzono metodą osadzania ultradźwiękowego. Aby sprawdzić, czy metoda ta wpływa na aktywność peptydu, przeprowadzono wstępne badania optymalizacyjne z wykorzystaniem poli(alkoholu winylowego) (PVA) jako matrycy polimerowej oraz poli-L-lizyny (PLL) jako modelowego AMP. Wyniki potwierdziły, że osadzanie ultradźwiękowe pozwala na tworzenie jednorodnych powłok na powierzchni silikonu bez utraty aktywności przeciwdrobnoustrojowej.

Badania przesiewowe polimerów wskazały alginian sodu (SA) jako matrycę zdolną do stabilizacji aktywności AMP. W konsekwencji, do naniesienia peptydu LyeTx I mnΔK na silikon wykorzystano metodę osadzania ultradźwiękowego. Badania właściwości przeciwdrobnoustrojowych wykazały, że powłoka SA/LyeTx I mnΔK ograniczała wzrost bakterii, a obrazy uzyskane za pomocą mikroskopii elektronowej (SEM) ukazały znacznie mniejszą adhezję bakterii do powierzchni pokrytej tym materiałem. Powłoka SA/LyeTx I mnΔK wykazała aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec patogenów związanych z cewnikowaniem. Ponadto charakteryzowała się ona doskonałą biokompatybilnością. Tym samym potwierdzono, że zastosowanie SA/LyeTx I mnΔK stanowi skuteczną metodę nadawania właściwości przeciwbakteryjnych cewnikom urologicznym.

Słowa kluczowe: zakażenia związane z cewnikowaniem; szczepy *Escherichia coli* uropatogenne i odporne na chinolony; peptydy przeciwdrobnoustrojowe; polimery; powłoki przeciwdrobnoustrojowe.