

Terapia fagowa jest teoretycznie uważana jako alternatywa dla zwalczania bakterii opornych na antybiotyki. Różne badania kliniczne wskazują, że leczenie fagami jest skuteczne. Niestety, efekty terapii są nieprzewidywalne ze względu na takie czynniki jak różna lokalizacja zakażenia, rodzaj zastosowanego faga, rodzaj i stan populacji bakterii docelowej (planktoniczny lub w formie biofilmu). Co ważniejsze, efekty uboczne wygenerowanej oporności na faga w trakcie terapii nie są znane, zwłaszcza te dotyczące fenotypu zwalczanych bakterii. Badania odpowiadające na pytania, czy bakterie odporne na fagi będą wykazywały zwiększoną wirulencję, czy zwiększoną tolerancję na antybiotyki, czy będą miały tendencję do wchodzenia w fazę spoczynku lub formy przetrwałej, nie były dotychczas systematycznie prowadzone. Zazwyczaj prace nad fagami skupiają się na ich biologii i genetyce, podczas gdy do wiadzenia nad terapiami fagów poświęca się niewiele czasu na dawkowanie, dystrybucję i efektywność czynnika fagowego. W tym kontekście, związek pomiędzy opornością na fagi a zjadliwością danego patogenu jest całkowicie ignorowany. Proponujemy wypełnić lukę poprzez opracowanie interdyscyplinarnego podejścia do zrozumienia biologii faga w kontekście skutków oporności na fagi u traktowanej populacji bakterii.

W prezentowanym projekcie będziemy testować hipotezę, że mutanty bakteryjne odporne na fagi wygenerowane po traktowaniu konkretnym fagiem są mniej wirulentne i bardziej wrażliwe na mechanizmy obronne układu immunologicznego. Dla większości fagów, receptorem docelowym na komórce bakterii są wielocukrowe struktury powierzchniowe (glikokoniugaty). Glikokoniugaty i wielocukry, takie jak otoczki, czy lipopolisacharyd (LPS) służą także jako wzorce molekularne rozpoznawane przez układ odpornościowy (układ dopełniacza czy komórki T). Stanowią także barierę ochronną przed wnikaniem antybiotyków do wnętrza bakterii. Utrata lub zmiana tych cząstek w wyniku mutacji genu, może jednocześnie skutkować zmniejszeniem wirulencji bakterii. Proponujemy zastosowanie wielodyscyplinarnego podejścia do oceny zmian w glikanach powierzchniowych bakterii opornych na fagi i scharakteryzowanie tych mutantów w aspekcie pojawiających się zmian w genomie, wirulencji, interakcjach z mechanizmami wrodzonego układu odpornościowego, oporności na antybiotyki oraz zdolności do tworzenia biofilmu. Projekt będzie realizowany w trzech grupach badawczych na równym poziomie. Zespół prof. Drulis-Kawy z Uniwersytetu Wrocławskiego ma do wiadzenia w biologii, genetyce i genomice fagów, a także charakterystyce enzymów fagowych degradujących glikany bakteryjne. Zespół prof. Valvano z Queen University w Belfastzie jest znany na świecie z badań dotyczących zjadliwości bakterii oportunistycznych, interakcji bakteria-makrofag, biochemii LPS i oporności na peptydy przeciwdrobnoustrojowe. Grupa prof. Molinaro z Uniwersytetu w Neapolu wnosi wkład do wiadzenia w glikochemii, gdzie za pomocą zaawansowanych narzędzi, jak magnetyczny rezonans jądrowy, charakteryzuje się struktury glikanów bakteryjnych i bada ich interakcje z degradującymi je enzymami. Proponujemy interdyscyplinarne podejście do zrozumienia zjawiska równowagi pomiędzy fagiem jako czynnikiem kontrolującym stan populacji a czynnikiem eliminującym populację bakteryjną. Terapia fagami jest skuteczna, a więc fagi powodują takie zmiany w populacji bakterii, a te stają się bardziej wrażliwe na leczenie i mechanizmy obronne gospodarza.