

## **Wykorzystanie badań multiomicznych do oceny konsekwencji metabolicznych chorób przenoszonych przez kleszcze**

Choroby przenoszone przez kleszcze są ważnym i narastającym się problemem epidemiologicznym i klinicznym na świecie i w Polsce. Do najczęściej rozpoznawanych w Polsce zachorowań należą borelioza z Lyme i kleszczowe zapalenie mózgu. Przebieg tych chorób może być bardzo poważny, często obarczony ryzykiem wystąpienia powikłań neurologicznych i dotyczących sfery psychicznej oraz zgonu, szczególnie w wypadku kleszczowego zapalenia mózgu. Słabo poznanymi i rzadziej rozpoznawanymi chorobami przenoszonymi przez kleszcze są ludzka anaplazmoza i ludzka babeszjoza, których przebieg kliniczny jest zróżnicowany (nie wyjaśnione różnice w ciężkości przebiegu między chorymi europejskimi a amerykańskimi, wyższy odsetek powikłań i zgonów w populacji amerykańskiej niż europejskiej), a ewentualne powikłania są poważne i długotrwałe. Wszystkie opisane powyżej zakażenia mogą występować jako monoinfekcje oraz koinfekcje (współzakażenie kilkoma patogenami), które są przyczyną wielu problemów diagnostycznych i terapeutycznych.

W celu identyfikacji przyczyn tych problemów prowadzi się na świecie badania analizujące patomechanizmy rozwoju takich infekcji. Wyniki zaplanowanych badań umożliwią wyjaśnienie konsekwencji zmian metabolicznych na przebieg zachorowań u tych pacjentów oraz ich wpływ na skuteczność antybiotykoterapii. Dotychczas nie wykryto specyficznych biomarkerów chorób przenoszonych przez kleszcze. Zidentyfikowanie biomarkerów poszczególnych chorób albo biomarkerów umożliwiających różnicowanie chorób odkleszczowych o różnej etiologii, ale przebiegających z podobnymi objawami klinicznymi, jest bardzo ważne, ponieważ skład antygenowy dostępnych testów serologicznych (zarówno ELISA jak i Western blot) jest zróżnicowany, a uzyskiwane wyniki często są nieporównywalne i utrudniają lub opóźniają ustalenie właściwego rozpoznania i rozpoczęcie celowanego leczenia. Konsekwencją tego jest znaczne podwyższenie kosztów diagnostyki i leczenia tych chorych. Jest to także jedną z głównych przyczyn zwiększającej się liczby osób leczonych wieloma różnymi antybiotykami przez długi czas (koktajl antybiotyków stosowanych przez kilkanaście miesięcy) co może mieć długotrwałe konsekwencje metaboliczne i zdrowotne. Potencjalnym biomarkerem tych chorób może być jeden z produktów procesów metabolicznych na poziomie lipidomu lub proteomu.

Ponieważ dotychczas nie prowadzono badań oceniających wpływ koinfekcji patogenami odkleszczowymi na metabolizm fosfolipidów i białek zaproponowane prace badawcze mogą stanowić przełom w ocenie zmian w metabolicznych w organizmie człowieka podczas infekcji jednym lub kilkoma patogenami odkleszczowymi. Czulsza i bardziej specyficzna diagnostyka umożliwiłaby wcześniejsze rozpoznanie i pozwoliłaby na celowaną i spersonalizowaną farmakoterapię. Wyniki planowanych badań pozwolą na odpowiedź na pytanie czy niestandardowe schematy leczenia boreliozy z Lyme, w tym długotrwałe leczenie wieloma antybiotykami, powodują zmiany metaboliczne niebezpieczne dla pacjentów.

Hipoteza badawcza jest konsekwencją zakończonych sukcesem badań, w których wykazano, że w przebiegu boreliozy z Lyme i kleszczowego zapalenia mózgu dochodzi do zmian na poziomie niektórych mediatorów lipidowych w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Wyniki te upoważniają do przypuszczenia, że istnieje realna możliwość określenia, w oparciu o szeroko zakrojone badania lipidomu i proteomu, zmian w metabolizmie fosfolipidów i białek w organizmie pacjentów zakażonych różnymi patogenami odkleszczowymi. Ponieważ modyfikacje struktury lipidów i struktury białek wpływają na ich funkcje w organizmie, mogą także prowadzić do zaburzeń komórkowych szlaków sygnalizacyjnych i decydować albo o nasileniu procesów adaptacyjnych albo o śmierci komórek.

Badania zostaną przeprowadzane w płynach biologicznych [krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, mocz] pacjentów, u których rozpoznano boreliozę z Lyme, kleszczowe zapalenia mózgu, ludzką anaplazmozę, babeszjozę oraz w komórkach skóry pacjentów z rumieniem wędrującym oraz osób zdrowych ochotników. Istotnym celem badań będzie wskazanie potencjalnych metabolitów jako biomarkerów poszczególnych chorób lub biomarkerów różnicujących choroby o podobnych objawach, ale różnej etiologii. Wyniki powyższych badań pomogą również w ustaleniu właściwego i spersonalizowania leczenia.

Do oceny zmian lipidomicznych i proteomicznych zostaną wykorzystane nowoczesne metody analityczno-biochemiczne, w tym oparte o połączenia spektrometrów mas z chromatografią ciecząową i gazową. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji projektu mogą zmienić radykalnie spojrzenie na diagnostykę i farmakoterapię chorób przenoszonych przez kleszcze. Pozwoli to na szybsze rozpoznawanie tych chorób i podejmowanie celowanych działań medycznych dla zdrowia społeczeństwa. Ponadto utworzenie modelu opartego o skonsolidowane działania przedstawicieli różnych grup badawczych, w tym lekarzy, analityków medycznych, chemików i biologów stworzy możliwość dalszych interdyscyplinarnych badań biomedycznych innych chorób infekcyjnych.