

Sepsa i wstrząs septyczny są uważane za jedne z najpoważniejszych przyczyn zagrożenia życia. Bardzo często patogenem, który przyczynia się do rozwoju sepsy jest bakteria *Escherichia coli*. W ostatnich latach znaczenie tej bakterii jako patogenu znacząco wzrosło ze względu na zwiększenie jej zjadliwości oraz oporności na antybiotykoterapię. Ponadto, standardowe testy biochemiczne parametrów krwi oraz posiewy mikrobiologiczne z krwi oraz moczu nie zawsze dostarczają informacji o rozwoju sepsy w organizmie co jest szczególnie niebezpieczne dla pacjenta, gdyż brak szybko wdrożonej antybiotykoterapii prowadzi nieuchronnie do stanu zagrożenia życia.

W związku z powyższym w planowanym projekcie zamierzamy przeprowadzić szczegółowe badania genetyczne oraz metabolomiczne bakterii *E. coli* w celu poszerzenia wiedzy dotyczącej patomechanizmu występowania urosepsy wywołanej przez tę bakterię. Przeprowadzona zostanie również ocena czynników genetycznych oraz metabolicznych wpływających na rozwój urosepsy z uwzględnieniem analizy dodatkowych badań biochemicznych pacjentów.

Badaniu poddani zostaną pacjenci z urosepsą (n=50) oraz pacjenci z infekcją układu moczowego, wywołaną obecnością bakterii *E. coli*, u których nie rozwinęła się sepsa (n=50). Pacjenci z drugiej grupy stanowiąc będą grupę kontrolną. Pacjenci będą wyłonieni z grupy wstępnie zakwalifikowanych 450 osób z podejrzeniem sepsy w oparciu o badania mikrobiologiczne pobranych od nich posiewów z krwi i moczu. Dla wyselekcjonowanych dwóch grup pacjentów będą przeprowadzone dodatkowe badania biochemiczne krwi w celu poszukiwania uzupełniających wskaźników odpowiedzialnych za rozwój urosepsy. Część kliniczna projektu będzie realizowana przez Katedrę Medycyny Ratunkowej GUMed.

Wyizolowane od pacjentów szczepy bakterii będą poddane odpowiednim badaniom genetycznym pod kątem oceny ich stopnia zjadliwości oraz potencjalnych czynników na nie wpływających (m.in. zdolność wiązania sideroforów). Etap genetyczny będzie przeprowadzony przez zespół badawczy z Katedry Biotechnologii Molekularnej i Mikrobiologii Politechniki Gdańskiej.

Badania metabolomiczne będą z kolei polegały na analizie możliwie całego zestawu metabolitów komórkowych (tzw. metabolicznych odcisków palca) z wyizolowanych od pacjentów szczepów bakterii *E. coli* jak również metabolitów wydzielanych przez te bakterie (tzw. metaboliczny odcisk stopy). Badania metabolomiczne będą prowadzić do wyselekcjonowania oraz identyfikacji metabolitów, które w oparciu o badania statystyczne będą charakterystyczne dla bakterii *E. coli* wywołującej urosepsę.

Następnie uzyskane dane pochodzące z badań genetycznych, metabolomicznych oraz biochemicznych zostaną poddane zaawansowanym metodom chemometrycznym uwzględniającym Bayesowskie modelowanie hierarchiczne oraz analizy korelacji. Metody te zostaną zastosowane w kierunku poszukiwania powiązań pomiędzy stopniem zjadliwości bakterii, jej składem metabolicznym, wydzielanymi toksynami oraz biochemią pacjenta. Badania metabolomiczne oraz analizy chemometryczne będą przeprowadzone przez zespół z Katedry Biofarmacji i Farmakodynamiki GUMed.

Rezultatem projektu będzie zaproponowanie panelu czynników, które mogą uzupełniać istniejący stan wiedzy dotyczący patomechanizmu występowania i rozwoju urosepsy wywołanej przez bakterię *E. coli*.

Dodatkowo, wyniki badań zostaną zwalidowane w oparciu o celowane badania metabolomiczne próbek moczu pochodzące od pacjentów biorących udział w badaniu. Takie badania będą przeprowadzone w celu zweryfikowania uzyskanych wyników z izolatów bakterii i będą polegały na ilościowym pomiarze stężeń uprzednio wyselekcjonowanych metabolitów w celu potwierdzenia ich istotności w rozwoju urosepsy wywołanej przez bakterię *E. coli* z uwzględnieniem wyników badań genetycznych oraz biochemicznych. Etap ten jest niezbędny do potwierdzenia roli czynników genetyczno-biochemiczno-metabolomicznych w patogenezie urosepsy.