

Identyfikacja kluczowych determinantów genetycznych *Staphylococcus aureus* związanych z rozwojem zakażeń krwi.

Gronkowiec złocisty (*łac. Staphylococcus aureus*) to bakteria chorobotwórcza będąca jednym z najczęstszych źródeł zakażeń krwi na świecie. Zakażenia krwi wywoływane przez gronkowca złocistego są związane z szeregiem schorzeń, są trudne do wyleczenia, gdyż często przyjmują postać przewlekłą oraz charakteryzują się wysoką śmiertelnością. Gronkowiec złocisty kolonizuje ok. 30% z nas, a nosicielstwo, choć bezobjawowe, zwiększa ryzyko rozwoju wywołanych przez niego zakażeń, np. wskutek zakażeń pooperacyjnych w szpitalach. Dostępne metody przeciwdziałania tym zakażeniom bywają nieskuteczne, a leczenie ogranicza się do natychmiastowego usunięcia ognisk zakażenia i długotrwałej, kosztownej antybiotykoterapii. Ponadto, w związku ze światowym kryzysem związanym z rozprzestrzenianiem się oporności na antybiotyki wśród bakterii chorobotwórczych oraz niedostateczną liczbą dostępnych antybiotyków potrzebne są nowe metody leczenia.

Celem projektu jest zidentyfikowanie kluczowych elementów genetycznych tych bakterii związanych z rozwojem powodowanych przez nią zakażeń krwi. Złożoność zdolności chorobotwórczych gronkowca i różnorodność genetyczna chorobotwórczych szczepów jest ogromna – zrozumienie ich wymaga zatem prawdziwie kompleksowego podejścia. Innowacyjność proponowanego projektu polega na połączeniu metod z dziedzin mikrobiologii klinicznej, mikrobiologii molekularnej, genomiki oraz wieloetapowej analizy danych z wykorzystaniem narzędzi bioinformatycznych i statystycznych. W naszej analizie wykorzystamy dużą liczbę szczepów bakteryjnych wyizolowanych bezpośrednio od pacjentów z zakażeniami krwi. Uzyskamy również dane kliniczne dot. tych zakażeń, wywołanych przez każdy z izolatów (np. informacje dot. nosicielstwa gronkowca, źródła zakażenia, lub czy zaistniały dodatkowe schorzenia). Informacje te wskażą nam na ich potencjał chorobotwórczy. Zgromadzimy i przebadamy te izolaty, które należą do grup genetycznych dominujących wśród zakażeń w Polsce. Pozwoli to na lepsze zrozumienie specyfiki tych lokalnie dominujących zakażeń. Aby precyzyjniej zrozumieć zdolności chorobotwórcze tych bakterii, przeprowadzimy badania charakteryzujące każdy ze szczepów ze względu na różne cechy istotne z punktu widzenia rozwoju choroby, np. zdolność wzrostu bakterii we krwi, wiązanie białek ludzkiej plazmy czy tworzenie biofilmów. Wykorzystane zostaną metody umożliwiające porównanie dużej ilości szczepów bakteryjnych. Następnie przeprowadzimy badania asocjacyjne genomów bakterii (z *ang. genome wide association studies*, GWAS), porównując sekwencje genomowe tych bakterii ze zgromadzonymi danymi o powiązanych objawach klinicznych pacjentów oraz indywidualnych, zbadanych w laboratorium, cechach chorobotwórczych każdej z bakterii. W celu przeprowadzenia analizy różnic i podobieństw między szczepami wykorzystamy narzędzia bioinformatyczne i statystyczne. Pozwoli to na zidentyfikowanie elementów genetycznych związanych z cechami chorobotwórczym. Prawdziwość wyników zweryfikowana zostanie z wykorzystaniem metod biologii molekularnej, za pomocą mutantów bakteryjnych wadliwych w ekspresji tych zidentyfikowanych czynników. Wyciszmy te geny bakteryjne i powtórnie przebadamy ich cechy chorobotwórcze, aby potwierdzić rolę konkretnego czynnika. Rozpoznanie kluczowych czynników promujących wzrost gronkowca we krwi będzie krokiem milowym na drodze do wygenerowania terapii prewencyjnej, hamującej rozwój zakażeń krwi.

W projekcie zbadana zostanie również możliwość diagnozowania zakażonej krwi pacjenta na podstawie zawartych w nich związków chemicznych, których rodzaj i ilość pozwolą na zidentyfikowanie rodzaju zakażenia. Potwierdzenie skuteczności odczytu tych 'profilu metabolomicznych' pozwoliłoby na przełomowo szybką strategię diagnostyczną i byłoby nieocenionym usprawnieniem procesu leczenia zakażeń krwi.

Projekt prowadzony będzie na Uniwersytecie Warszawskim, a partnerami naukowymi projektu będą eksperci w dziedzinie bioinformatyki i mikrobiologii gronkowców, odpowiednio z London School of Tropical Science w Wielkiej Brytanii i Trinity College Dublin w Irlandii. Natomiast badania nad wykorzystaniem markerów krwi wskazujących na rodzaj zakażenia prowadzone będą we współpracy z Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu.