

Pomimo ogólnego, niepodważalnego rozwoju medycyny, zakażenia wywoływane przez różnego rodzaju drobnoustroje chorobotwórcze stanowią obecnie jeden z najistotniejszych problemów zdrowia publicznego. W dużej mierze związany jest on z rozprzestrzenianiem się antybiotykooporności u patogennych bakterii, powodując coraz częstsze trudności w leczeniu zakażeń, a w skrajnych przypadkach prowadząc do eliminacji wszelkich opcji terapeutycznych. W ostatnich latach problem lekooporności stał się obszarem zainteresowań nie tylko instytucji zdrowia publicznego ale również opinii społecznej, do której przemówiło, dokonane przez Naczelną Lekarską Anglii, prof. Sally Davis, zrównanie go z globalnym ociepleniem i międzynarodowym terroryzmem jako trzech największych zagrożeń dla ludzkości. W 2016 roku rząd Wielkiej Brytanii przedstawił raport przewidujący skalę narastającego problemu, szacując, że do 2050r. nieuleczalne zakażenia bakteryjne mogą powodować ok. 10 milionów zgonów rocznie na świecie (<https://amr-review.org/>). Wśród drobnoustrojów odpowiedzialnych za tę sytuację, jedną z głównych ról odgrywają szczepy bakterii z rodziny *Enterobacteriales*, wytwarzające tzw. karbapenemazy (ang. carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, CPE). CPE z definicji są niewrażliwe na działanie największej i najistotniejszej klasy antybiotyków,  $\beta$ -laktamów, wliczając w to karbapenemy, czyli leki ostatniej szansy w leczeniu ciężkich zakażeń szpitalnych, wywoływanych przez *Enterobacteriales*. CPE z reguły są odporne też na liczne inne klasy antybiotyków, w radykalny sposób ograniczając możliwości terapeutyczne.

Jednym z najważniejszych elementów walki z antybiotykoopornością są badania naukowe w zakresie epidemiologii zakażeń bakteryjnych, mające na celu wyjaśnianie podstaw jej powstawania, oraz dróg i mechanizmów rozprzestrzeniania. W latach 1990. zostały one zrewolucjonizowane poprzez wprowadzenie technik biologii molekularnej, pozwalających na identyfikację specyficznych klonów bakterii chorobotwórczych, charakteryzujących się podwyższoną epidemicznością, oraz śledzenie ich ekspansji w skali czasowej i geograficznej. Ponadto, dały one możliwość badania zjawiska horyzontalnego rozprzestrzeniania się genetycznych determinant oporności wśród bakterii i oceny jego wielkiej roli w epidemiologii zakażeń. Obecnie, na naszych oczach dokonuje się kolejna technologiczna rewolucja, polegająca na wprowadzaniu sekwencjonowania genomowego (ang. whole-genome sequencing, WGS) do badań drobnoustrojów. Przewaga techniki WGS nad konwencjonalnymi technikami biologii molekularnej polega m. in. na nieporównywalnie większej ilości dostarczanych danych i najwyższej rozdzielczości w porównawczych analizach pokrewieństwa szczepów bakteryjnych, dzięki czemu precyzja charakterystyki najgroźniejszych klonów i opisu zjawisk, np. ognisk epidemicznych, osiągnęła niespotykany dotąd poziom.

Proponowany projekt dotyczy jednej z czterech głównych grup CPE, tj. szczepów wytwarzających karbapenemazy typu VIM i IMP. Są one najstarszymi znanymi CPE, w Europie reprezentowanymi głównie przez karbapenemazy VIM. Pierwszy przypadek VIM CPE w Polsce został opisany w 2006 roku i od tego czasu Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) w Warszawie odnotowuje coroczny wzrost ich występowania wraz z postępującym rozprzestrzenianiem na terenie całego kraju. Nasze badania nad izolatami VIM/IMP CPE z lat 2006-12, przy użyciu konwencjonalnych technik biologii molekularnej, ukazały uderzającą specyficzność tych organizmów w porównaniu z innymi krajami, oraz pozwoliły na opisanie licznych nowych i ciekawych ich cech. W proponowanym projekcie planujemy analizę WGS ok. 1000 szczepów VIM/IMP CPE pochodzących z lat 2006-19 i wyizolowanych od pacjentów ok. 180 szpitali na terenie całego kraju. Będzie to pierwsza praca w zakresie epidemiologii genomicznej bakterii Gram-ujemnych w Polsce i zarazem jedna z największych tego rodzaju w skali międzynarodowej. Uzyskane wyniki będą miały istotny wkład w wiedzę na temat ewolucji tych niebezpiecznych drobnoustrojów i sposobów ich rozprzestrzeniania się, a w szczególności dostarczą istotnych danych na temat identyfikowanych obecnie epidemicznych klonów lekoopornych. Dostarczą również ważnych informacji do celów nadzoru epidemiologicznego na poziomie krajowym i europejskim.