

## Popularnonaukowe streszczenie projektu

Bakterie należące do rodzaju *Salmonella* są szeroko rozpowszechnionymi patogenami, kolonizującymi głównie przewód pokarmowy, stanowiąc jedną z głównych przyczyn dolegliwości jelitowych. Obecnie zakażenia pałeczkami *Salmonella* stanowią poważny problem epidemiologiczny na całym świecie.

Najczęstszym źródłem zakażeń wśród ludzi jest spożywanie pokarmów pochodzenia zwierzęcego, stąd choroby wywoływane przez *Salmonella* określane są mianem zoonoz. Głównym czynnikiem etiologicznym, odpowiedzialnym za 99% przypadków salmonellozy jest podgatunek *enterica*, w obrębie którego wyszczególniono ponad 1500 serowarów. Najczęściej obserwowanym w obrazie klinicznym u ludzi i zwierząt jest serowar Typhimurium, odpowiedzialny za zatrucia pokarmowe oraz zakażenia ogólnoustrojowe. Każdego roku odnotowuje się miliony zachorowań, a dodatkowo coraz częściej dochodzi do zakażeń pozajelitowych, prowadzących do bakteriemii ze skutkiem śmiertelnym. Leczenie schorzeń o takiej etiologii dodatkowo utrudnia fakt stale wzrastającej antybiotykooporności pałeczek *Salmonella*. Z tego powodu salmonelloza jest rozważana jako poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego i rozwoju socjo-ekonomicznego w wielu regionach świata.

Na proces zakażenia pałeczkami *Salmonella* składa się wieloetapowa interakcja komórek bakteryjnych z komórkami gospodarza. Początkową, fundamentalną fazą, która zapewnia powodzenie rozwoju infekcji jest inwazja nabłonka jelitowego poprzedzona adhezją, czyli związaniem się bakterii do powierzchni komórek jelita. Adhezja zapobiega przede wszystkim mechanicznemu usuwaniu mikroorganizmów ze światła przewodu pokarmowego w następstwie perystaltycznej aktywności jelit, ułatwiając im przetrwanie i intensywne namnażanie. Kluczową rolę na tym etapie odgrywa szereg struktur komórkowych, określonych wspólnie mianem adhezyn. U szczepów *Salmonella* są one kodowane zarówno chromosomalnie i plazmidowo, a wiele spośród nich zawiera się w wydzielonych, wyraźnie widocznych miejscach chromosomu nazywanych wyspami patogenności. Ograniczona wiedza na temat czynników wpływających na zakażenia, daje podstawę do podjęcia badań, których celem jest analiza genomów szczepów *Salmonella* pod kątem identyfikacji genów wpływających na poziom adhezji do i inwazji komórek nabłonka. Badania przesiewowe prowadzone w Katedrze Biochemii i Biologii Molekularnej umożliwiły identyfikację kilku genów dotychczas niebadanych w kontekście adhezji i inwazji, a jednym z nich jest bardzo słabo dotychczas poznany *sanA*, kodujący białko SanA.

Celem zaproponowanych badań jest określenie roli SanA w procesie zakażenia pałeczkami *Salmonella*. Model badawczy w postaci pałeczek *S. Typhimurium* pozbawionych białka SanA umożliwi weryfikację jego udziału w adhezji i inwazji nabłonka jelitowego. Uzyskane mutanty zostaną poddane testom funkcjonalnym z wykorzystaniem linii ludzkich komórek epitelialnych. Dodatkowo, w celu weryfikacji roli SanA w przebiegu infekcji pałeczek *Salmonella* na modelu zwierzęcym, planowane jest przeprowadzenie eksperymentów *in vivo* z wykorzystaniem modelu mysiego. Biorąc pod uwagę dotychczasowe doniesienia naukowe na temat udziału SanA w warunkowaniu oporności na wankomycynę – antybiotyk, którego mechanizm działania polega na blokowaniu syntezy ściany komórkowej i zmianie przepuszczalności osłon bakteryjnych, szczep dziki oraz mutanty zostaną zbadane pod kątem tolerancji na szereg ksenobiotyków. Ostatni etap badań obejmuje analizę lokalizacji białka SanA w komórce bakteryjnej z wykorzystaniem króliczych przeciwciał poliklonalnych oraz mikroskopii o wysokiej rozdzielczości.

Wyniki projektu umożliwią weryfikację biologicznej roli SanA szczepu *Salmonella Typhimurium* w kontekście przebiegu zakażenia i interakcji z gospodarzem. Wiedza ta jest kluczowa w kontekście szczegółowego poznania procesu patogenyzy bakteryjnej, a w rezultacie w opracowaniu alternatywnych, efektywnych metod zapobiegania i terapii salmonellozy, opartych na uniemożliwieniu lub osłabieniu adhezji do komórek gospodarza. Istotność wyników potęguje fakt stale wzrastającej antybiotykooporności, będącej następstwem nadużycia leków przeciwbakteryjnych. Jest to zjawisko coraz bardziej powszechne z uwagi na trudności pojawiające się w leczeniu salmonellozy.