

Oddziaływania gospodarz-patogen-mikrobiom w pierwszych etapach zakażenia pałeczkami *Salmonella*

Zakażenia pałeczkami *Salmonella* są istotnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego, dotykając rocznie ponad 200 milionów ludzi na całym świecie. Stanowią również poważny problem ekonomiczny, a koszt strat spowodowanych przez salmonellozy szacowany jest w samej tylko Unii Europejskiej na około 3 miliardy euro rocznie.

Bakterie należące do rodzaju *Salmonella* dzielą się na ponad 2600 serowarów, zdolnych do zakażeń szerokiego spektrum zwierząt, począwszy od gadów, poprzez ptaki i ssaki. W zależności od serowaru oraz infekowanego gospodarza, *Salmonella* może powodować choroby o innych symptomach klinicznych – od zakażenia ograniczonego do układu pokarmowego, skutkującego odwodnieniem i biegunką, aż po zakażenia systemowe i infekcję wielu organów wewnętrznych, które może prowadzić nawet do śmierci gospodarza. Większość serowarów, tak zwani generaliści, jest zdolna do zakażenia szerokiego spektrum gatunków, powodując stosunkowo niegroźne zatrucia pokarmowe. Z drugiej strony, serowary określane jako specjaliści infekują konkretny gatunek gospodarza, wywołując groźne w skutkach gorączki durowe.

W złożonym procesie zakażenia pałeczkami *Salmonella* jego pierwsze etapy, adhezja do komórek gospodarza skutkująca w kolejnej fazie wnikaniem bakterii do wnętrza komórek, wydają się być krytyczne dla przebiegu zakażenia. Proces adhezji umożliwia pałeczkom *Salmonella* przywieranie do powierzchni komórek gospodarza, co zapobiega mechanicznemu usunięciu bakterii ze światła przewodu pokarmowego w wyniku perystaltycznej aktywności jelit i tym samym umożliwia im przetrwanie i intensywne namnażanie. Jednym z najintensywniej badanych czynników odpowiedzialnych za adhezję pałeczek *Salmonella* są fimbrie typu 1 – długie, cienkie struktury znajdujące się na powierzchni bakterii, bezpośrednio zaangażowane w łączenie pałeczek *Salmonella* z komórkami gospodarza. Różne warianty fimbrii typu 1 zdeterminowane przez drobne zmiany w ich strukturze skutkują różną siłą i specyficnością wiązania pałeczek *Salmonella* do struktur znajdujących się na komórkach zakażanego gospodarza.

Większość badań dotyczących pierwszych etapów zakażenia pałeczkami *Salmonella* skupia się na oddziaływaniach gospodarz – patogen. Jednak proces zasiedlania jelita przez chorobotwórcze bakterie zawsze zachodzi w bardziej skomplikowany sposób. Jelita infekowanych gospodarzy zamieszkiwane są przez mikrobiom - miliardy bakterii, które żyjąc w symbiozie z organizmem utrudniają infekcję bakteriom chorobotwórczymi. Stąd, kompletny model zakażenia powinien odzwierciedlać oddziaływania między gospodarzem, jego mikrobiomem oraz patogenem.

W niniejszym projekcie planujemy określić rolę wariantów fimbrii typu 1 w kontekście interakcji pomiędzy pałeczkami *Salmonella*, infekowanym gospodarzem, oraz jego mikrobiomem. Sam proces walki z patogenem może być wspomagany przez podawane zewnętrznie bakterie probiotyczne. Stąd, aby ograniczyć zakażenie pałeczkami *Salmonella* planujemy uzupełnienie naturalnej mikroflory gospodarza zmodyfikowanymi genetycznie bakteriami probiotycznymi. Modyfikacja ta będzie polegała na zwiększeniu ich zdolności adhezyjnych, a tym samym zablokowaniu dostępu do tkanek gospodarza infekującym bakteriom chorobotwórczym.

Do tego celu wykorzystamy kilka modeli infekcji, począwszy od stabilnych linii komórkowych, poprzez trójwymiarowe struktury symulujące strukturę jelita - organoidy, skończywszy na mysim modelu zakażenia. Zbadamy sposób i siłę oddziaływań pomiędzy serowarami *Salmonella* o różnej specyficności co do gospodarza i posiadającymi różne warianty fimbrii typu 1, a komórkami gospodarza w obecności bakterii reprezentujących mikrobiom myszy oraz człowieka. Zbadamy sposób i siłę odpowiedzi immunologicznej organizmu gospodarza na infekcję. Scharakteryzujemy również skład mikrobiomu przed, w trakcie i po zakażeniu dzięki wykorzystaniu zaawansowanych narzędzi genetycznych. Na koniec zbadamy przebieg zakażenia w obecności modyfikowanych bakterii probiotycznych.

Wyniki projektu umożliwią zrozumienie roli mikrobiomu w pierwszych etapach zakażenia pałeczkami *Salmonella*. Dadzą odpowiedź czy i w jaki sposób modyfikacja mikrobiomu pomoże zahamować proces zakażenia już na pierwszych jego etapach. Obok aspektów poznawczych, uzyskane wyniki mogą przyczynić się do rozwoju nowych strategii zapobiegania i leczenia zakażeń pałeczkami *Salmonella* u ludzi i zwierząt.