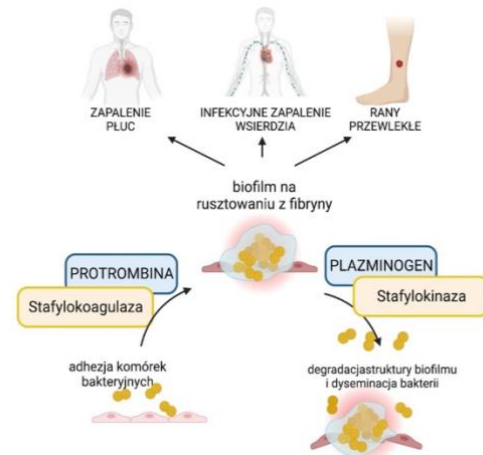


**Razem czy osobno?
Znaczenie wzajemnych oddziaływań
koagulaz i stafylokinazy w rozwoju
zakażeń wywołanych
przez gronkowca złocistego**

Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) jest bakterią chorobotwórczą wywołującą miejscowe zakażenia skóry i tkanek miękkich, w tym przewlekłe infekcje ran, jak również ogólnoustrojowe zakażenia krwi i związane z nimi powikłania, jak na przykład infekcyjne zapalenie wsierdza. Unikalną cechą gronkowca złocistego jest jego zdolność do wytwarzania enzymów o przeciwnym działaniu, stafylokoagulazy i stafylokinazy, które z jednej strony promują tworzenie fibryny (skrzepów) w ludzkiej krwi, a z drugiej mogą aktywować czynniki sprzyjające fibrynolizie (Ryc.). Indywidualne znaczenie tych enzymów w rozwoju zakażeń wywołanych przez gronkowca złocistego zostało potwierdzone, m.in. w rozwoju ropni, wegetacji na zastawkach serca czy rozprzestrzenianiu się infekcji (Ryc.). Jednak konsekwencje połączonego działania tych enzymów dla rozwoju zakażeń nie są znane.

Badając izolaty gronkowca złocistego odpowiedzialne za wywoływanie zakażeń krwi w Polsce zaobserwowaliśmy, że reprezentują one grupy zróżnicowane pod względem ilości produkowanych przez te enzymy cech, takich jak ilość fibryny czy zdolność do jej degradacji. Zauważyliśmy, że większość tych izolatów (66%) wytwarza tzw. biofilm fibrynowy jednak nie potrafi poddawać go fibrynolizie, podczas gdy ok. 20% zarówno produkuje fibrynę jak i poddaje ją rozkładowi. Te cechy izolatów bakteryjnych były powiązane z ich występowaniem w ogniskach infekcji u pacjentów. Np. izolaty niezdolne do lizy fibryny (brak stafylokinazy) częściej wywoływały infekcyjne zapalenie wsierdza, podczas gdy izolaty niezdolne do produkcji fibryny (brak stafylokoagulazy) lub charakteryzujące się wysoką zdolnością zarówno do produkcji fibryny jak i jej lizy były częściej związane z rozwojem zapalenia płuc pacjenta. Stawiamy zatem hipotezę, że gronkowiec wykorzystuje różne strategie, aby kontrolować przy użyciu obu enzymów kontrolować ilość produkowanej fibryny niezbędnej do adaptacji do określonych ognisk infekcji. Proponujemy projekt polegający na



Ryc. Schemat zależności między enzymami produkowanymi przez gronkowca złocistego a ich wpływem na rozwój zakażeń.

scharakteryzowaniu tych odmiennych strategii w odniesieniu do izolatów produkujących różne ilości obu typów enzymów z wykorzystaniem eksperymentalnych modeli różnego typu zakażeń u humanizowanych myszy. Badanie zostanie przeprowadzone z wykorzystaniem izolatów klinicznych oraz ich mutantów, pozbawionych odpowiednich czynników co pozwoli na porównanie ich znaczenia w każdym z modeli.

Ponad 80% europejskich (w tym polskich) izolatów gronkowca złocistego odpowiedzialnych za zakażenia krwi należy do różnych (daleko spokrewnionych) linii genetycznych, zwanych kompleksami klonalnymi. Jeden z badanych enzymów, stafylokoagulaza, charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem jego struktury pomiędzy tymi liniami genetycznymi. Zaobserwowaliśmy, że to zróżnicowanie związane jest z wydajnością enzymatyczną (szybkością działania) stafylokoagulazy, co przekłada się na strukturę produkowanej przez nią fibryny. Proponujemy zbadanie znaczenia tego zjawiska z zastosowaniem szeregu nowatorskich metod w tym tromboelastometrii, która pozwala na badanie właściwości skrzepów krwi. Zbadamy parametry krzepnięcia krwi, tj. czas krzepnięcia, wielkości skrzepu, jego jędrności i podatność na lizę w wyniku działania stafylokoagulaz z różnych kompleksów klonalnych. Ten nowatorski model eksperymentalny pomoże w identyfikacji nowych leków przeciwkrzepliwych skutecznych przeciw groźnym dla zdrowia oddziaływaniom gronkowca z ludzkim układem krzepnięcia i fibrinolizy.