

Rola nosicieli *Staphylococcus aureus* w rozwoju oporności na antybiotyki

Oporność na antybiotyki (ang. antimicrobial resistance, AMR) jest jednym z największych wyzwań zdrowotnych naszych czasów, zagrażającym skuteczności leczenia wielu powszechnych infekcji. Jednym z głównych czynników tego kryzysu jest *Staphylococcus aureus* (SA), bakteria odpowiedzialna za infekcje od łagodnych zmian skórnych po zagrażające życiu choroby, takie jak posocznica czy zapalenie płuc. Szczególnie niebezpieczny jest metycylooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA), który opiera się działaniu wielu antybiotyków, co znacząco utrudnia leczenie i zwiększa śmiertelność. Globalnie zakażenia wywołane przez SA powodują ponad milion zgonów rocznie, a liczba ta może wzrosnąć do 10 milionów do 2050 roku, jeśli problem AMR pozostanie nierozwiązany.

Jednym z kluczowych czynników umożliwiających przetrwanie i rozprzestrzenianie się *S. aureus* jest jego zdolność do życia bezobjawowo u około 30% światowej populacji. Te nosicielstwo, obejmujące około 1,9 miliarda ludzi, tworzy ogromny rezerwar bakterii, które mogą cicho przenosić odporne szczepy w społecznościach i placówkach opieki zdrowotnej. Pomimo intensywnych badań nad zakażeniami wywołanymi przez *S. aureus*, rola nosicieli w rozwoju i rozprzestrzenianiu oporności na antybiotyki jest nadal słabo poznana. Zrozumienie tych mechanizmów ma kluczowe znaczenie dla walki z AMR.

Cel projektu

Celem tego projektu jest poznanie mechanizmów umożliwiających *S. aureus* przetrwanie, rozwój i ewolucję u nosicieli, co prowadzi do powstawania opornych szczepów i wywoływania chorób. Projekt opiera się na analizie unikalnego zbioru danych obejmującego ponad 21 000 próbek nosicielstwa SA i 10 000 próbek chorobowych z Wielkiej Brytanii, z których wszystkie pozytywne zostaną poddane sekwencjonowaniu całogenomowemu. To jeden z największych i najbardziej kompleksowych takich zbiorów danych.

Wstępne wyniki wskazują na trzy kluczowe obserwacje:

1. Choroby często pochodzą od populacji nosicieli.
2. Częstość występowania klonów w chorobach odzwierciedla tę obserwowaną u nosicieli.
3. Populacje chorobowe wykazują wyższy poziom genetycznej oporności na wiele klas antybiotyków.

Te odkrycia podkreślają pilną potrzebę zbadania wzajemnego oddziaływania między nosicielstwem bezobjawowym a pojawieniem się chorób.

Cele badawcze

Projekt został podzielony na cztery powiązane pakiety pracy, które mają na celu zrozumienie mechanizmów umożliwiających *S. aureus* utrzymywanie się i rozwój:

1. **Struktura populacji i powstawanie chorób.** Przeprowadzimy analizy porównawcze genomów, aby zbadać związki ewolucyjne między szczepami *S. aureus* u nosicieli i w przypadkach chorobowych. Badania te określą drogi i częstotliwość powstawania chorób oraz czynniki genetyczne umożliwiające przejście od nosicielstwa do choroby.
2. **Utrzymywanie się i dynamika klonów.** Analizujemy zmiany w częstości występowania klonów w czasie za pomocą podejść filogenetycznych i statystycznych, koncentrując się na wpływie wzorców stosowania antybiotyków i adaptacji specyficznych dla gospodarza. Takie podejścia, jak analizy skyline i datowanie molekularne, dostarczą informacji o dynamice ewolucyjnej klonów *S. aureus*.
3. **Genetyczne determinanty sukcesu klonów.** Przeprowadzimy badania GWAS i analizy pangenu, aby zidentyfikować cechy genetyczne umożliwiające klonom przetrwanie u nosicieli. Te cechy mogą obejmować oporność na antybiotyki, unikanie układu odpornościowego i adaptacje metaboliczne, które razem pozwalają klonom na skuteczne funkcjonowanie w ludzkim mikrobiomie.
4. **Walidacja eksperymentalna i konkurencja klonów.** Zidentyfikowane cechy genetyczne zostaną zwalidowane eksperymentalnie przy użyciu najnowocześniejszych technik, takich jak CRISPR-Cas9 i mutageneza alleliczna. Te eksperymenty pozwolą ocenić funkcjonalne znaczenie tych cech w utrzymywaniu się i konkurencji między klonami.

Znaczenie dla zdrowia publicznego

Badania te mają istotne znaczenie dla zdrowia publicznego i zarządzania opornością na antybiotyki. Zrozumienie mechanizmów umożliwiających *S. aureus* utrzymanie oporności w populacjach nosicieli dostarczy danych, które pozwolą ulepszyć polityki kontroli zakażeń, takie jak ukierunkowane badania przesiewowe i protokoły dekontaminacji dla grup wysokiego ryzyka. Wyniki te mogą również przyczynić się do opracowania środków zapobiegających przejściu od nosicielstwa do choroby, co zmniejszy częstość występowania szczepów opornych zarówno w społecznościach, jak i placówkach opieki zdrowotnej.

Ponadto projekt ten wnosi wkład w globalną walkę z AMR, rozwijając wiedzę na temat ewolucji i adaptacji bakterii. Łącząc zaawansowane analizy genomowe, walidację eksperymentalną i współpracę interdyscyplinarną, projekt stanowi istotny krok naprzód w rozwiązywaniu jednego z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Dzięki wsparciu światowej klasy obiektów genomowych w Cambridge i partnerstwom z czołowymi ekspertami w dziedzinie genomiki mikroorganizmów projekt ma na celu dostarczenie praktycznych rozwiązań poprawiających globalne zdrowie.