

## Projekt „WIĘCEJ NIŻ ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ. ZROZUMIENIE MECHANIZMÓW WZNAWIANIA WZROSTU KOMÓREK PRZETRWAŁYCH UROPOGENNEJ *E. COLI*”

dr Marcin Równicki – kierownik projektu, Środowiskowe Laboratorium  
Microbiota Lab

### Wprowadzenie

Zakażenia układu moczowego (ZUM) to jedno z najczęściej występujących infekcji bakteryjnych u ludzi, które wywoływane są głównie przez uropatogenne *Escherichia coli* (UPEC). Według szacunków Amerykańskiego Towarzystwa

Urologicznego każdego roku na świecie rozpoznaje się około 150 mln przypadków ZUM, stanowiących ogromne obciążenie dla systemów ochrony zdrowia. Jedną z największych frustracji związanych z ZUM jest to, że tak często nawracają, pomimo stosowania antybiotykote-

rapii. Nawet 30% kobiet, które przeszły ZUM, doświadcza nawrotu infekcji w ciągu maksymalnie sześciu miesięcy, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju przewlekłego ZUM (pZUM).

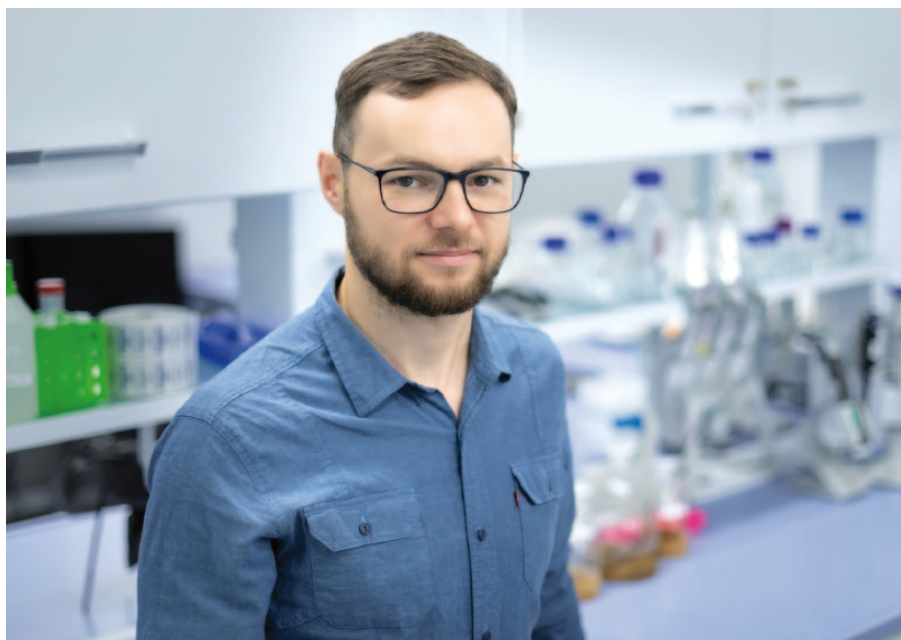
Niepowodzenie antybiotykoterapii i przewlekły charakter ZUM można

## NAUKA

przypisać niewielkiej frakcji krótko-trwale nierosnących komórek UPEC, zwanych komórkami przetrwałymi (*ang. persister cells*). Komórki przetrwałe to unikalny rodzaj komórek bakteryjnych, które potrafią przetrwać ataki układu odpornościowego oraz terapie antybiotykowe. Zjawisko to nazywane jest tolerancją na antybiotyki. W odróżnieniu od bakterii opornych, komórki te nie rosną w obecności antybiotyku, ale wchodzą w stan uśpienia i przeczekują leczenie. Aby tego dokonać, bakterie odpowiedzialne za ZUM wnikają do wnętrza komórek nabłonka pęcherza moczowego gospodarza, gdzie pozostając w stanie uśpienia, tworzą wewnątrzkomórkową społeczność podobną do biofilmu. Stanowi to swoisty schron dla UPEC, który pozwala im przetrwać bombardowanie ze strony układu odpornościowego gospodarza oraz antybiotykoterapię. Po zakończeniu leczenia, z nieznaną częstotliwością komórki przetrwałe skupione w wewnątrzkomórkowym biofilmie wznowiają wzrost powodując nawroty ZUM. Dotychczasowe badania na modelach mysich wskazują, że u zwierząt doświadczalnych może rozwinąć się nowa infekcja wywołana tym samym szczepem UPEC, co w przypadku pierwotnego zakażenia, pomimo wcześniejszych kilkutygodniowych, powtarzanych ujemnych posiewów moczu. Nasze obecne zrozumienie procesów prowadzących do nawrotów ZUM jest dalekie od pełnego, co utrudnia zarówno diagnostykę pZUM jak i rozwój leków przeciw komórkom przetrwałym UPEC.

### Opis projektu

Celem projektu jest zbadanie i zrozumienie mechanizmów umożliwiających wyjście ze stanu uśpienia i wznowienie wzrostu przez komórki przetrwałe UPEC. W jego ramach najpierw analizujemy proces neutralizacji specyficznych, wewnątrzkomórkowych toksyn. Wykorzystujemy do tego techniki pozwalające badać procesy zachodzące w komórkach podczas wznowiania wzrostu po traktowaniu antybiotykiem na poziomie pojedynczych komórek. Analizie poddawane są m.in. rola źródła węgla,



Dr Marcin Równicki, kierownik projektu

poziom energii komórek przetrwałych oraz dynamika zmian w profilu ekspresji genów na poziomie pojedynczych komórek. Wyniki tej części projektu pozwolą zrozumieć procesy zachodzące w komórce, które są niezbędne z punktu widzenia wychodzenia ze stanu uśpienia przez komórki przetrwałe. Druga część badań realizowanych w projekcie dotyczy szczegółowej analizy interakcji gospodarz-patogen. W tym celu zbadamy proces wznowiania wzrostu komórek przetrwałych UPEC w zaawansowanym modelu infekcji wewnątrzkomórkowej komórek pęcherza moczowego, a także obecność komórek UPEC w ludzkiej mikrobiocie jelitowej *ex vivo*. Naszym celem jest zapewnienie kompletnego obrazu mechanizmów i sygnałów podczas interakcji gospodarz-patogen, które umożliwiają komórkom przetrwałym wyjście ze stanu uśpienia. Dzięki temu staniemy się bliżsi zrozumienia, co stoi u podstaw nawrotów ZUM. Wyniki tego projektu doprowadzą do istotnych odkryć w zakresie wybudzania komórek UPEC i będą stanowić podstawę do opracowania nowych opcji leczenia w celu zapobiegania nawrotom ZUM.

### Oczekiwane korzyści z projektu

Projekt zakłada szczegółową charakterystykę mechanizmów prowadzących do wznowienia wzrostu przez komórki

przetrwałe UPEC łącząc podejścia genetyczne, biochemiczne i strukturalne. Zaplanowane zadania badawcze są niezwykle ambitne i wymagają ogromnego nakładu pracy. Dlatego też w realizację projektu zaangażowany jest interdyscyplinarny zespół badawczy posiadający wiedzę w zakresie mikrobiologii, biotechnologii oraz bioinformatyki. Osoby biorące udział w realizacji projektu charakteryzuje ambicja naukowa, wytrwałość w dążeniu do celu, a także nieszablonowe podejście do stawianych im wyzwań. Ponadto, jako zespół przykładamy taką samą wagę do pracy naukowej, jak i do potencjalnego wykorzystania naszych wyników badań w przemyśle.

### Skład zespołu projektowego

Projekt „Więcej niż antybiotykoo-porność. Zrozumienie mechanizmów wznowiania wzrostu komórek przetrwałych uropatogennej *E. coli*”, którego kierownikiem jest dr Marcin Równicki jest realizowany w Środowiskowym Laboratorium Microbiota Lab we współpracy z Instytutem Mikrobiologii Uniwersytetu Friedricha Schillera w Jenie. Projekt uzyskał dofinansowanie Narodowego Centrum Nauki w wysokości 897 984 zł w ramach konkursu SONATINA 7. ■