



**KAPITAŁ LUDZKI**  
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA  
EUROPEJSKI  
FUNDUSZ SPOŁECZNY



**Lucyna Jabłońska**

**Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Biologii**

**Zakład Mikrobiologii**

Stypendystka projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

## **Wpływ subinhibicyjnych stężeń antybiotyków na wirulencję oraz oporność na terapeutyki pałeczek Gram-ujemnych**

Antybiotykoterapia jest najlepszą formą leczenia ludzi z chorobami zakaźnymi, jednak ze względu na powszechne stosowanie antybiotyków olbrzymim wyzwaniem dla współczesnej medycyny jest pojawianie się i rozprzestrzenianie szczepów bakterii chorobotwórczych opornych na ich działanie. Dużą rolę w procesie nabywania i szerzenia się antybiooporności wśród bakterii odgrywa oddziaływanie na komórki mikroorganizmów terapeutyków w stężeniach subinhibicyjnych (inaczej: stężeniach podprogowych, lub subMIC; pojęcia te oznaczają stężenia poniżej wartości MIC, czyli minimalnego stężenia hamującego wzrost bakterii). Działanie antybiotyków w stężeniach subinhibicyjnych na bakterie jest bardziej powszechne, niż mogłoby się wydawać. Antybiotyki są obecne w środowiskach naturalnych, gdzie wytwarzane są przez bakterie i grzyby. Ich obecność można stwierdzić także w ściekach, w tym, po procesie ich oczyszczania, skąd mogą dostawać się do wód powierzchniowych. Ponadto, mając na uwadze olbrzymią liczbę komórek prokariotycznych stanowiących komensalną florę organizmu człowieka, jesteśmy świadomi, że dla części z tych mikroorganizmów, antybiotyk stosowany w terapii będzie występował w stężeniu podprogowym. Także patogeny, przeciwko którym skierowana jest terapia, mogą być narażone na terapeutyki w takich stężeniach, co uwarunkowane jest między innymi drogą podania leku, czy też niedostosowaniem się pacjenta do zaleceń lekarza i nieregularnym przyjmowaniem zapisanych dawek. Duża skala występowania tego zjawiska i niewielka wiedza na temat możliwych skutków działania subinhibicyjnych stężeń antybiotyków na bakterie spowodowały podjęcie badań w tym zakresie.

Antybiotyki w stężeniach subMIC powodują zmiany w morfologii komórek bakteryjnych, w ich fizjologii, a także w ekspresji genów. W badaniach dużą rolę

przywiązuje się do zjawiska pojawiania i rozprzestrzeniania się oporności na antybiotyki wśród szczepów bakteryjnych. Udowodniliśmy, że wzrost oporności pojawia się już po 24-godzinnej ekspozycji patogenu na terapeutyk w stężeniu podprogowym. Jest to niezwykle istotne z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania leków przeciwbakteryjnych, gdyż świadczy o ogromnym zagrożeniu wynikającym z, nawet jednorazowego, nieregularnego przyjmowania przez pacjenta zapisanych dawek leku. Coraz częściej podkreślany jest również wpływ antybiotyków w stężeniach subletalnych na chorobotwórczość bakterii. W badaniach tych niewielką uwagę poświęca się pałeczkom Gram-ujemnych, a stanowią one duży odsetek w florze bakteryjnej występującej w szpitalach, są często izolowane z materiałów pobranych od pacjentów oraz charakteryzują się łatwością nabywania oporności. Cechy te sprawiają, że bakterie te mogą stanowić duże ryzyko dla osób hospitalizowanych.

Hipoteza realizowanej pracy zakłada, że antybiotyki w stężeniach subletalnych powodują zmiany w profilu oporności pałeczek Gram-ujemnych oraz w ich chorobotwórczości, w tym wytwarzaniu toksyn oraz indukcji programowanej śmierci komórek nabłonkowych i fagocytujących.

Badania prowadzone są na pałeczkach Gram-ujemnych wyizolowanych z materiałów pobranych od chorych oraz z próbek pobranych ze środowiska. Zakład Mikrobiologii, w którym realizowana jest praca, współpracuje z wieloma placówkami medycznymi, od których uzyskuje materiał mikrobiologiczny, dzięki czemu może prowadzić badania istotne dla regionu, wskazując na udział różnych grup drobnoustrojów w zakażeniach ludzi, oporność chorobotwórczych szczepów na antybiotyki oraz mechanizmy warunkujące patogeniczność bakterii wywołujących proces chorobowy.

Przewidywanym rezultatem realizacji projektu będzie poszerzenie wiedzy o wpływie antybiotyków w stężeniach podprogowych na bakterie i zagrożeń wynikających z niewłaściwie prowadzonej antybiotykoterapii. Będzie to stanowiło podstawę do opracowania zaleceń dotyczących procedur leczniczych zakażeń wywoływanych przez konkretne grupy mikroorganizmów oraz opracowanie strategii zwiększających świadomość społeczną dotyczącą antybiotykoterapii. Badania prowadzone w ramach niniejszej pracy wpisują się w „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków” realizowany w latach 2011-2015, wypełniający rekomendację Rady Unii Europejskiej (2002/77/EC, uzupełniona w roku 2009: 2009/C 151/1), który służy koordynacji wdrożenia krajowej strategii zapobiegania lekooporności.