

**WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO**  
Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

<b>IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU</b>	<b>KRZYSZTOF SKOWRON</b>
<b>AFILIACJA AUTORA PROJEKTU</b> (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	<b>Katedra Mikrobiologii</b> <b>tel. 512-210-245</b> <b>e-mail: krzysztof.skowron@cm.umk.pl</b>
<b>DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY</b> (zaznaczyć właściwą)	<b>NAUKI FARMACEUTYCZNE</b>

**CZĘŚĆ A:**

**OPIS PROJEKTU** (w języku polskim – obligatoryjnie, w języku angielskim - obowiązkowo temat, pozostałe pkt. opcjonalnie jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

<b>1. TEMAT PROJEKTU:</b>
<b>Enterokoki zależne od glikopeptydów (GDE) jako problem zdrowotny i diagnostyczny - ocena właściwości feno- i genotypowych</b>
<b>2. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):</b>
<p>Bakterie z rodzaju <i>Enterococcus</i> to Gram-dodatnie, nieprzetrwalnikujące ziarenkowce, występujące powszechnie w przewodzie pokarmowym zdrowych ludzi i zwierząt, w środowisku naturalnym (gleba, woda, powierzchnia roślin) oraz w żywności. Są one ważnymi drobnoustrojami oportunistycznymi, odpowiedzialnymi za zagrażające życiu zakażenia, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych i z obniżoną odpornością. Najczęściej izolowanymi od ludzi gatunkami są <i>Enterococcus faecalis</i> i <i>E. faecium</i>, które głównie są czynnikami etiologicznymi zakażeń dróg moczowych, ran oparzeniowych i operacyjnych. Mogą również prowadzić do zakażeń inwazyjnych. W ciągu ostatnich kilku dekad narasta problem zakażeń antybiotykoopornymi szczepami <i>Enterococcus</i> spp., które są uznawane za jedną z najważniejszych grup patogenów szpitalnych.</p> <p>Proponowany projekt doktorski ma na celu kompleksową charakterystykę ziarenkowców z rodzaju <i>Enterococcus</i> zależnych od glikopeptydów (ang. Glycopeptide-Dependent Enterococci, GDE), które stanowią mało dotąd scharakteryzowany czynnik etiologiczny zakażeń o ciężkim przebiegu. Głównym celem badawczym projektu jest ocena występowania GDE w materiale klinicznym i ściekach oraz ich charakterystyka z wykorzystaniem metod feno- i genotypowych. Dzięki kompleksowemu badaniu, projekt w znaczny sposób poszerzy wiedzę na temat szczepów GDE i pozwoli ocenić ryzyko jakie te drobnoustroje stanowią dla ludzi.</p>

Bakterie te wykształciły wyjątkową zależność do wzrostu i replikacji wyłączenie w obecności antybiotyków glikopeptydowych. Cecha ta, wraz z opornością *Enterococcus* spp. na wiele innych grup chemicznych antybiotyków, sprawia, że stanowią one poważne wyzwanie dla skutecznego leczenia i kontroli zakażeń. Zrozumienie właściwości fenotypowych i genotypowych szczepów GDE jest kluczowe dla doskonalszej diagnostyki i skutecznego leczenia zakażeń z ich udziałem. Szczepy GDE mają mutacje w genach odpowiedzialnych za syntezę peptydoglikanu, istotnego składnika ściany komórkowej. Zwykle glikopeptydy, takie jak wankomycyna, wiążą się z prekursorem peptydoglikanu, hamując jego dalszą syntezę i prowadząc do uszkodzenia ściany komórkowej, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórki. Jednak w przypadku szczepów GDE te mutacje zmieniają strukturę peptydoglikanu, pozwalając im rosnąć i dzielić się tylko w obecności antybiotyków glikopeptydowych. Zależność od glikopeptydów czyni szczepy GDE szczególnie niebezpieczne, ponieważ są to często antybiotyki ostatniej szansy w leczeniu ciężkich zakażeń. Dotychczas szczepy GDE nie zostały dobrze scharakteryzowane, a ich właściwości fenotypowe i genotypowe oraz możliwość transferu genów poziomych nie są w pełni zrozumiałe.

Monitorowanie występowania szczepów GDE w środowisku szpitalnym i pozaszpitalnym oraz ich kompleksowa charakterystyka, pozwoli na głębsze zrozumienie mechanizmów oporności i opracowanie nowych schematów terapii zakażeń o tej etiologii.

### **3. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):**

Projekt zakłada użycie różnorodnych technik badawczych w celu pełnego zrozumienia cech fenotypowych i genotypowych szczepów GDE. Ta wielopoziomowa analiza umożliwi bardziej wszechstronne spojrzenie na podjętą tematykę i pozwoli na lepsze wykorzystanie informacji genetycznych w interpretacji cech fenotypowych szczepów GDE.

Plan badań:

I. Przygotowanie kolekcji szczepów GDE (6 miesięcy):

W celu stworzenia kolekcji szczepów GDE, zostanie zbadanych do 500 próbek klinicznych i/lub środowiskowych. Wyosobnione szczepy GDE zostaną poddane sekwencjonowaniu całego genomu. W dalszych badaniach wykorzystanych zostanie maksymalnie 10 szczepów GDE. Jako szczepy kontrolne zostaną wykorzystane po jednym szczepie wzorcowym opornym i wrażliwym na wankomycynę. Dodatkowo, do badania zostanie włączonych pięć szczepów GDE *E. faecium*: CIP 111152, CIP 111157, CIP 111160, CIP 111162 i CIP 111165, pochodzących z kolekcji Instytutu Pasteura, z którym w 2024 r. podpisane zostało porozumienie o transferze szczepów.

II. Określanie granicznych stężeń hamujących (3 miesiące):

Zidentyfikowane zostaną progowe stężenia wankomycyny i teikoplaniny, powyżej których wzrost szczepów GDE będzie hamowany. Informacja ta jest niezbędna do ustalenia skutecznych strategii leczenia i optymalizacji stosowania antybiotyków. Najniższe i najwyższe graniczne stężenia hamujące wzrost drobnoustrojów (BIC) zostaną ocenione zgodnie z wytycznymi CLSI (2018) (Clinical and Laboratory Standards Institute).

III. Ocena dynamiki populacyjnej (5 miesięcy):

problemem systemów ochrony zdrowia, gdyż wykazują oporność na glikopeptydy jak i antybiotyki z innych grup chemicznych. Scharakteryzowanie właściwości fenotypowych i genotypowych szczepów GDE wydaje się konieczne, aby ustalić prawidłowy schemat diagnostyczny oraz leczenia zakażeń wywołanych przez szczepy GDE.

Wyniki realizacji projektu mogą przyczynić się do opracowania skutecznych metod identyfikacji i charakterystyki (zwłaszcza pod względem oporności na antybiotyki) szczepów GDE, a także wprowadzenia optymalnego schematu leczenia, co ograniczy niepowodzenie terapeutyczne wśród pacjentów hospitalizowanych. Dzięki poszerzonej charakterystyce genotypowej szczepów GDE będzie możliwe lepsze zrozumienie podstaw ich cech fenotypowych. Ponadto poszukiwanie szczepów GDE w ramach projektu przyczyni się wstępnego oszacowania ich częstości występowania i skali problemu w środowisku szpitalnym i pozamedycznym.

## PROJECT DESCRIPTION

### 1. TITLE OF THE PROJECT:

**Glycopeptide-dependent enterococci (GDE) as a health and diagnostic problem - assessment of pheno- and genotypic properties**

### 2. RESEARCH OBJECTIVE AND SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH PROBLEM ADDRESSED: (max. 3000 characters with spaces)

### 3. CONCEPT, PLAN AND METHODOLOGY OF THE RESEARCH PROJECT (max. 4000 characters with spaces):

### 4. EXPECTED SIGNIFICANCE OF RESEARCH RESULTS AND IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF THE DISCIPLINE (max. 1500 characters with spaces) :

