

Nová diagnostika infekčních onemocnění na cestě z laboratoře do nemocnic

30.8.2024 - Vladimír Havlíček | Grantová agentura ČR

Výsledky interdisciplinárního výzkumného týmu vedeného prof. Vladimírem Havlíčkem z Mikrobiologického ústavu AV ČR v Praze naznačují, jak bychom mohli pomocí látek v moči nemocných jedinců včasné a neinvazivně diagnostikovat bakteriální nebo houbové infekce.

Výzkum probíhal ve spolupráci s laboratořemi z řady českých nemocnic a podpořila jej Grantová agentura České republiky (GA ČR).

Bakteriální a houbové infekce významně přispívají ke globální nemocnosti a úmrtnosti. Zatímco některé oblasti medicíny zaznamenaly pokles řady infekčních nemocí, jiné čelí jejich rostoucímu výskytu, zejména v souvislosti s krizemi nebo stoupající antibiotickou rezistencí mikroorganismů. Aby byl snížen dopad infekčních onemocnění na veřejné zdraví, je nutné zlepšit infrastrukturu zdravotní péče a vyvinout výzkumné úsilí, které povede k včasné a přesné diagnostice a následně i účinnější léčbě infekčních onemocnění.

Interdisciplinární řešitelský tým z Mikrobiologického ústavu AV ČR v Praze pod vedením prof. Vladimíra Havlíčka ukázal nové neinvazivní možnosti diagnostiky již časných stadií bakteriálních a houbových infekcí, a to zkoumáním látek, které se nachází v moči nemocných jedinců. Poměrně rizikový i finančně náročný výzkumný projekt započal v době prvních vln pandemie COVID-19 a navazoval na předběžné výsledky ze zvířecích modelů, které vědci získali v letech 2019-2021.

V rámci tohoto pilotního výzkumu pracoval vědecký tým s potkany infikovanými směsí infekcí. Na potkanech byly experimentálně vyzkoušeny analytické metody, zvláště hmotnostní spektrometrie s iontovou cyklotronovou rezonancí a různé druhy mikroskopií. Projekt ukázal, že látky s podobnou chemickou strukturou, které patogeny syntetizují v konkrétních stádiích vlastního buněčného dělení, se z místa zánětu dostávají do krevní cirkulace a poté jsou hostitelem vyloučeny do moče.

Zjištění následně výzkumníci aplikovali na lidskou populaci. Na souborech kriticky nemocných pacientů chtěli ukázat, zda je možné neinvazivně, včasné a specificky diagnostikovat časná stadia nejčastějších infekčních onemocnění bakteriálního a houbového původu. *„Ukázali jsme, že zejména houbové siderofory — látky, které houby vylučují do okolí, — mohou být účinně ‚čištěny‘ pacientovými ledvinami a následně vyloučeny do jeho moče. Položili jsme tak základ nové diagnostické oblasti, kterou jsme nazvali infekční metalomika,“* říká Vladimír Havlíček, vedoucí Laboratoře charakterizace molekulární struktury.

V případě počínající infekce se mezi infikovaným hostitelem a mikrobiálním patogenem rozpoutá boj o živiny. Přetahovaná probíhá především o železo, zinek nebo měď. V souboji vyhrává lépe vybavený soupeř, tedy ten s početnějším a účinnějším arzenálem molekulárních nástrojů, které zajišťují strádání těchto nezbytných živin. Právě siderofory nebo metalofory pomáhají organismům dostatečný přísun živin zajistit a jsou syntetizovány nejen mikroby (zvláště bakterie, mykobakterie a vláknité houby), ale vyrábí si je také rostliny, paraziti nebo savci.

Savčí hostitel se probíhající infekci brání sekrecí lipokalinů – bílkovin, které některé mikrobiální siderofory vážou. Evolučně vyšlechtěné patogenní mikroorganismy dokážou svoje siderofory chemicky modifikovat, zvětšit jejich molekulární průměr, avšak se zachováním schopností vázat kovy. Těmto látkám říkáme „stealth“ siderofory. Nejúspěšnější patogeny pak vysílají falešné cíle

(mock targets) nebo používají jiné inteligentní strategie pro zlepšení vlastní obrany vůči imunitnímu systému hostitele.

Odběrová místa lidských tělních tekutin výzkumníci analyzovali pomocí techniky kapalinové chromatografie a iontové cyklotronové rezonance.

Výzkumníci ověřili svou pilotní hypotézu, tedy že mikrobiální siderofory jsou velmi specifickými značkami infekčních onemocnění, které se do okolí uvolňují ve fázi intenzivního buněčného dělení patogenu. Na základě přítomnosti sideroforů v infikovaném hostiteli lze rozlišit pouhou kolonizaci od invazivního průběhu infekce, což je přínos, který doposad používané diagnostické přístupy neposkytují.

Při porovnání nové metody se standardními technikami (molekulární techniky založené na DNA sekvenování, serologické a mikroskopické metody, kultivace) spolupracovali výzkumníci s jednotkami intenzivní péče v nemocnicích v Ostravě, Olomouci, Praze, Krnově a Havířově. Výsledky základního výzkumu byly natolik průkazné, že Agentura pro zdravotnický výzkum ČR udělila řešitelskému kolektivu grant aplikovaného výzkumu, díky němuž vědci započali multicentrickou klinickou studii, která na větším souboru pacientů prokáže umístění nové technologie mezi ustálenými standardními metodami.

<https://gacr.cz/nova-diagnostika-infekcnich-onemocneni-na-cestech-z-laboratore-do-nemocnic>