

mgr Aleksandra Kozińska

**Charakterystyka populacji paciorkowców beta-hemolizujących
grupy A izolowanych z zakażeń dróg oddechowych w Polsce w
latach 2006-2017**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. Anna Baraniak

Promotor pomocniczy: dr Urszula Łopaciuk

Zakład Badań Biomedycznych

Narodowy Instytut Leków, Warszawa



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2022

Urszula Łopaciuk

Aleksandra Kozińska

Anna Baraniak

STRESZCZENIE

Streptococcus pyogenes, GAS (ang. Group A Streptococcus), to typowo ludzki patogen kolonizujący błony śluzowe górnych dróg oddechowych oraz skórę. Jego transmisja odbywa się głównie drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt ze skórą, a nosicielstwo ma kluczowe znaczenie dla utrzymywania się GAS w społeczeństwie. *S. pyogenes* może powodować zagrażające życiu zakażenia inwazyjne, takie jak róża, posocznica, martwicze zapalenie powięzi lub paciorkowcowy zespół wstrząsu toksycznego. Najczęściej GAS jest czynnikiem etiologicznym zakażeń nieinwazyjnych. Rocznie na świecie *S. pyogenes* odpowiada za ok. 616 milionów przypadków infekcji gardła (zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, tzw. angina paciorkowcowa) oraz 111 milionów przypadków infekcji skóry (zwłaszcza liszajec). Nawracające infekcje gardła mogą wywoływać następstwa immunologiczne, takie jak gorączka reumatyczna, reumatyczna choroba serca i popaciorkowcowe kłębuszkowe zapalenie nerek.

W świetle skali problemu jaki stanowią zakażenia *S. pyogenes*, celem niniejszej pracy była analiza epidemiologiczna i molekularna szczepów izolowanych z zakażeń dróg oddechowych w Polsce w latach 2006-2017. W ramach pracy scharakteryzowano izolaty za pomocą typowania *emm*, wykryto determinanty oporności, zbadano lekowrażliwość szczepów, określono ich profile wirulencji oraz ustalono pokrewieństwo badanej populacji izolatów za pomocą profilowania fagowego.

Na drodze serotypowania wykryto 46 typów *emm*. Przeprowadzona analiza pozwoliła ustalić, że dominowały 4 serotypy: M1, M12, M28 oraz M89 (łącznie stanowiące 57,4%), z trendem zwykłym cechującym dwa pierwsze z nich. Badania wykazały pełną wrażliwość badanych izolatów na penicylinę. Analiza dystrybucji genów oporności na erytromycynę i tetracyklinę na przestrzeni lat pozwoliła wnioskować o stabilnej sytuacji, ze względu na brak występowania jakiegokolwiek trendu związanego z opornością na te antybiotyki. Dominującym mechanizmem oporności na makrolidy, linkozaminy i streptograminę B była oporność o charakterze indukcyjnym (iMLS_B) (48,3%), uwarunkowana przez gen *ermA*. Znacznie mniejszy odsetek izolatów był oporny w mechanizmie konstytutywnym (cMLS_B; 34%), uwarunkowanym głównie przez gen *ermB* lub skutek aktywnego usuwania antybiotyku z komórki, fenotyp M (17,7%), związanym z genem *mefA*.

Badania wykazały korelację między typem *emm* a determinantami oporności. Gen *ermB* wykrywano statystycznie znamiennej częściej w izolatach należących do *emm28* i *emm12*. Nie stwierdzono występowania zależności między serotypem a determinantami

oporności na tetracykliny za wyjątkiem serotypu M77, który wyróżniał się największym odsetkiem izolatów niosących geny oporności zarówno na tetracykliny (*tetO*) jak makrolidy (*ermA*).

Najczęściej wykrywanymi genami kodującymi superantygeny były *smeZ*, *speG* i *speJ*. Badania wykazały ponadto, że istnieje korelacja między typem *emm* a czynnikami wirulencji. Dotyczyła ona *emm1* oraz genów *speA*, *speJ* i *smeZ*, *emm75* oraz genów *speL*, *speM*, a także *emm12* oraz *speI* i *speH*.

Analiza miejsc integracji profagów w chromosomie *S. pyogenes* umożliwiła wykrycie 507. profili fagowych. Poziom zróżnicowania wśród najliczniejszych typów *emm* był wysoki; najwyższa wartość indeksu Simpsona charakteryzowała serotyp M1 i wynosiła 0,18.

Przedstawiona w niniejszej dysertacji charakterystyka populacji GAS izolowanych z zakażeń dróg oddechowych w Polsce w latach 2006-2017 ukazała aktualne dane związane z epidemiologią tej grupy drobnoustrojów. Dostarczyła informacji na temat poziomu lekowrażliwości oraz głównych linii genetycznych, które mogą mieć wpływ na całą populację za sprawą powiązanych z tłem molekularnym czynników wirulencji, czy też niesionych determinant oporności. Określenie cech populacji *S. pyogenes* odpowiedzialnych za zakażenia nieinwazyjne, tak powszechnie występujące w społeczeństwie, daje wgląd w aktualny potencjał jakim dysponują te drobnoustroje, zwłaszcza należące do linii genetycznych tradycyjnie powiązanych z zakażeniami inwazyjnymi.