

Doc. MUDr. Martina Bielaszewska, CSc.

Národní referenční laboratoř pro *E. coli* a shigely, Státní zdravotní ústav Praha

Membránové vezikuly jako nástroje virulence enterohemoragických *Escherichia coli*

Enterohemoragické *Escherichia coli* (EHEC) jsou skupinou *E. coli* patogenních ve střevě. Poprvé na sebe upoutaly pozornost v r. 1982, kdy EHEC sérotypu O157:H7 vyvolaly dvě velké epidemie v USA, v nichž dominujícím klinickým příznakem byla hemoragická kolitida. To dalo celé skupině název. Brzy nato, v r. 1983, bylo prokázáno, že EHEC jsou také původci hemolyticko-uremického syndromu (HUS), který se rozvíjí jako extraintestinální komplikace průjmu vyvolaného EHEC především u dětí do 5 let a je nejčastější příčinou akutního selhání ledvin v dětském věku. Hlavním faktorem virulence EHEC uplatňujícím se v rozvoji HUS je Shiga toxin (Stx), především jeho typ Stx2. Podle současného konceptu patogeneze HUS je Stx uvolňován EHEC bakteriemi ve střevě jako volný protein a následně absorbován do krevního oběhu, kterým se dostává do ledvinných glomerulů. Tam poškozuje endotel, což vede k rozvoji glomerulární trombotické mikroangiopatie a následně k renálnímu selhání.

Oproti současnému konceptu rozvoje HUS založeném na působení volného Stx jsme před několika lety prokázali, že EHEC produkují membránové vezikuly (MVs), což jsou nanostruktury (20-250 nm) kontinuálně odštěpované z buněčné stěny. MVs obsahují podstatnou část Stx2 produkovaného bakteriemi a současně další toxiny EHEC schopné poškozovat mikrovaskulární endotel (cytoletální distendující toxin a EHEC hemolyzin). Na základě toho jsme vytvořili revidovaný koncept patogeneze HUS, podle kterého v ní hrají roli, kromě volného Stx, i MVs EHEC. Na podporu tohoto konceptu jsme prokázali, že: 1) MVs jsou internalizovány lidskými mikrovaskulárními endotelovými buňkami a dodávají do nich Stx a další faktory virulence EHEC; 2) MVs jsou biologicky aktivní a vyvolávají apoptózu cílových buněk; 3) MVs jsou produkovány ve vysokém kvantu *in vivo* během infekce, protože jejich produkce je výrazně stimulována prostředím v lidském gastrointestinálním traktu; 4) MVs pronikají střevní epitelovou bariérou, což je základním předpokladem jejich kontaktu s mikrovaskulárním endotelem. Tyto výsledky ukazují, že MVs EHEC jsou významnými nástroji virulence EHEC, které mohou hrát roli v patogenezi HUS.

Nejvýznamnější publikace:

Bielaszewska, M., Mellmann, A., Zhang, W., Köck, R., Fruth, A., Bauwens, A., Peters, G., Karch, H. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11(9):671-676. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70165-7. IF 17,391

Bielaszewska, M.* , Mellmann, A.* , Bletz, S., Zhang, W., Köck, R., Kossow, A., Prager, R., Fruth, A., Orth-Höller, D., Marejková, M., Morabito, S., Caprioli, A., Piérard, D., Smith, G., Jenkins, C., Čurová, K., Karch, H. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26:H11/H⁻: a new virulent clone emerges in Europe. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(10):1373-1381. doi: 10.1093/cid/cit055. *sdílený první autor. IF 9,416

Bielaszewska, M.* , Rüter, C.* , Bauwens, A.* , Greune, L., Jarosch, K.A., Steil, D., Zhang, W., He, X., Llobes, R., Fruth, A., Kim, K.S., Schmidt, M.A., Dobrindt, U., Mellmann, A., Karch, H. Host cell interactions of outer membrane vesicle-associated virulence factors of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: Intracellular delivery, trafficking and mechanisms of cell injury. *PLoS Path.* 2017; 13(2):e1006159. doi: 10.1371/journal.ppat.1006159. *sdílený první autor. IF 6,158