STRATEGII INOVATIVE ÎN ABORDAREA PATOLOGIEI INFECŢIOASE ACTUALE

Rezumat

Relația dintre microbiota intestinală și cancer pare a fi complexă, implicând atât specii microbiene specifice, cât și existenţa unei disbioze la nivel intestinal. Studiile epidemiologice au evidenţiat implicarea unor anumiţi germeni într-un mare număr de cancere precum: papilomavirus (HPV) în cancerul de col uterin, *Helicobacter pylori* în cancerul gastric, virusul hepatitic B (HBV) și virusul hepatitic C (HCV) în carcinomul hepatocelular (HCC), *Salmonella enterica* în cancerul vezicii biliare, *Chlamydia pneumonia* în cancerul pulmonar și *Haemophilus influenzae* și *Candida albicans* în afecțiunile maligne ale tractului respirator inferior.
Cele mai multe dintre diferențele observate la nivelul microbiotei intestinale în studiile de cancer implică o disbioză a comunității microbiene globale.
Există multe mecanisme prin care microbiota intestinală poate modifica susceptibilitatea la cancer, incluzând activarea sistemului imun, modularea inflamației, influențarea expresiei genice, precum și stabilitatea genomică a celulelor gazdă. De asemenea, o barieră intestinală afectată de anumiți factori, poate duce la limitarea interacțiunilor dintre gazdă și microbiotă. Astfel, studiile care au indus insuficiența barierei intestinale la animalele de laborator au arătat că substanțele cancerigene sunt mai susceptibile de a trece printr-o barieră intestinală perturbată, ducând la creșterea formării tumorilor în organele locale și la distanță,
Inflamația este un mecanism important prin care se consideră că microbiota mediază riscul de cancer. Modul în care microbiota induce inflamația nu este în întregime cunoscut. Studiile recente arată că prezenţa microorganismelor comensale duce la o sensibilizare a sistemului imunitar care întreține o homeostazie intestinală adecvată. Microbii înșiși joacă un rol important în menținerea acestei homeostazii, bacteriile benefice jucând un rol activ în limitarea creșterii agenților patogeni potențial nocivi și producerea moleculelor antiinflamatorii.
Acest lucru este observat în numeroase studii pe modelele de colită indusă experimental, unde polizaharidul A secretat de *Bacteroides fragilis*, suprimă interleukina-17 cu caracter pro-inflamator și activează secreția de interleukină-10 cu rol antiinflamator (IL-10).
Această interacțiune benefică dintre sistemul imunitar și microorganismele comensale reglează, de asemenea, turnover-ul și maturarea celulelor epiteliale, menținând astfel integritatea barierei intestinale.
Pornind de la aceste observaţii ne propunem să descoperim corelaţii între diverse specii bacteriene componente ale microbiotei intestinale şi diverse cancere ale tractului digestiv, dar şi alte afecţiuni oncologice.

Înțelegerea modificărilor microbiologice intestinale asociate infecției HIV și a factorilor care conduc la aceste modificări poate ajuta la explicarea unor afecţiuni intestinale prevalente, asociate cu infecţia HIV. Analiza secvențială a 16S-ARN din materiile fecale provenite de la indivizi infectați cu HIV a arătat că infecția HIV este asociată cu modificări caracteristice ale microbiotei intestinale, iar terapia antiretrovirală nu restaurează în mod consecvent microbiota comparativ cu indivizii HIV negativi.

În ciuda inflamației cronice a intestinului, inflamaţie caracteristică infecției cu HIV, microbiota asociată prezintă o similitudine limitată cu alte stări inflamatorii și, în schimb, prezintă o diversitate crescută. Infecția HIV progresivă se caracterizează prin dereglarea barierei intestinale imune, prin translocarea produselor microbiene imunostimulatoare și prin inflamația cronică sistemică, inflamaţie care conduce la progresia bolii. Elementele acestui proces patologic persistă în ciuda suprimării virale în timpul terapiei antiretrovirale înalt active (HAART), iar mecanismele sunt incă insuficient cunoscute.
Au fost observate diferențe funcționale și compoziționale semnificative la nivelul microbiotei intestinale la subiecții infectaţi cu HIV care nu primesc terapie antiretrovirală comparativ cu cei aflați pe terapie. De asemenea, această disbioză intestinală întâlnită la pacienţii HIV pozitivi, a fost incomplet normalizată de terapia ARV. Diferitele compoziții metagenomice descoperite la aceşti pacienţi au sugerat că infecția cu HIV a modificat profund ecosistemul intestinal şi încă nu este cunoscută calea prin care se poate restabili acest echilibru. Prin analiza secvențială înaltă a genelor rRNA bacteriene utilizând ADN genomic extras de la aceşti pacienţi ne propunem să studiem corelaţii între modificarea microbiotei intestinale datorate HIV şi diferite terapii ARV, precum şi modul în care această microbiotă poate fi influenţată de diverşi factori.
Rezistența la antibiotice este o problemă de sănătate publică de o amploare deosebită în ultimii ani, găsirea unor soluții eficiente pentru a rezolva această problemă preocupă în mod constant lumea medicală de azi.

Infecțiile cu bacterii rezistente au fost raportate încă din anii 60. De atunci, infecțiile cu bacterii rezistente au devenit mai frecvente în domeniul asistenței medicale și comunității, iar multe bacterii au devenit rezistente la mai mult de un tip sau o clasă de antibiotice. În consecință, lumea medicală se confruntă astăzi cu tratarea infecțiilor în care opțiunile antibiotice sunt foarte limitate și, în unele cazuri, în care nu există antibiotice eficiente. Pacienții cu infecții cauzate de bacteriile rezistente la medicamente prezintă un risc crescut de a avea rezultate clinice mai slabe și consumă mai multe resurse de îngrijire a sănătății decât pacienții infectați cu tulpini sensibile ale aceleiași bacterii.
Genetic, rezistența la antibiotice se răspândește prin populații de bacterii, atât vertical, prin generațiile noi care generează gene de rezistență la antibiotice, cât și "orizontal", atunci când bacteriile împart sau schimbă secțiuni de material genetic, cu alte bacterii. Transferul genelor pe cale orizontală poate să apară chiar și între diferite specii bacteriene. Din punct de vedere ecologic, rezistența la antibiotice se răspândește în timp ce bacteriile se deplasează din loc în loc. Bacteriile pot călători cu ajutorul avionului, prin apă și vânt în toata lumea, iar oamenii pot trece bacteriile rezistente de la unii la alții.
În prezent, instituțiile de îngrijire medicală au nevoie de programe robuste de control al infecțiilor și programe de administrare a antibioticelor pentru a preveni transmiterea bacteriilor rezistente și pentru a reduce selectivitatea.
Rezistența la antibiotice a fost o preocupare permanentă a activității de cercetare din ultimii ani, în viitor ne propunem ca, prin determinarea rezistenței bacteriene genotipice şi fenotipice, să cunoaştem şi să înțelegem mecanismele de rezistență a bacteriilor implicate atât în infecțiile comunitare, cât mai ales în infecțiile nosocomiale şi să descoperim modalități de limitare a răspândirii acestei rezistențe.

În ultimii ani, bolile cauzate de arbovirusuri suferă o activitate epidemică fără precedent și o expansiune geografică importantă. Aceste virusuri sunt transmise oamenilor și animalelor domestice prin mușcătura artropodelor infectate. Rozătoarele și păsările sunt gazde vertebrate semnificative, în timp ce oamenii nu sunt de obicei implicați în întreținerea și răspândirea majorității arbovirusurilor. Modificarea comportamentului antropologic, a schimbărilor climatice și a frecvenței ridicate a mutațiilor sunt determinanți importanți ai emergentei arbovirusurilor. Arbovirusurile se adaptează ușor la noi gazde susceptibile prin modificarea specificității receptorului, a eficienței transmisiei, a antigenicității și a condițiilor ecologice și de mediu. Deși supravegherea țânțarilor și a agenților patogeni în România nu este efectuată în mod regulat, prezenţa virusurilor transmise prin țânțari este bine cunoscută. Apariţia epidemiei cu virusul West-Nile în 1996 și 2010 în sudul României a demonstrat că infecţia este larg distribuită și stabilită în țară. De asemenea, semnalarea speciei invazive Aedes albopictus în orașul București în anul 2012 și, ulterior, în fiecare sezon estival, impune o supraveghere activă.

În ultimii ani s-a înregistrat o reemergenţă globală a arbovirozelor, în special a celor transmise de țânțari. În ciuda relevanței mari pentru sănătatea publică, caracteristicile epidemiologice asociate cu infecțiile cu arbovirusuri sunt descrise destul de precar în multe regiuni ale lumii. Exemple importante de arbovirusuri emergente includ virusul West Nile (WNV, Flavivirus) din America de Nord, virusul encefalitei japoneze (JEV, Flavivirus) din Asia, virusul chikungunya (CHIKV, Alphavirus) din regiunea Oceanului Indian și virusurile dengue (DENV; Flavivirus).

Pentru Europa, infecţiile transmise prin vectori, cum ar fi febra West Nile (WNF), febra Rift Valley (RVF), febra Dengue și febra hemoragică Crimeea-Congo (CCHF), prezintă un risc continuu de extindere din zonele endemice. Factorii care pot influenţa și pot conduce această extindere sunt numeroși și includ mobilitatea sporită a populaţiilor umane, creșterea comerţului global cu animale vii și produse alimentare precum și schimbările climatice care afectează distribuția geografică și competența vectorilor. În plus, infecţiile persistente cu arbovirusuri în fauna sălbatică reprezintă provocări în ceea ce privește acțiunile de supraveghere și control, datorită complexităţii interferenţelor dintre diferitele populaţii gazdă.

Datorită schimbărilor climatice din ultimii ani, regiunea de sud est a Romaniei îndeplineste condițiile necesare de stabilire și reproducere a unor specii de țânțari, în special Aedes albopictus, specie capabilă să transmită aceste afecțiuni.

Cercetările noastre viitoare se vor axa pe depistarea și supravegherea activă a infecției cu arbovirusuri în populația umană din arealul nostru geografic.