

Mechanizmy ucieczki immunologicznej *Staphylococcus aureus* i ochronnej odpowiedzi humoralnej gospodarza w bakteriemii

Streszczenie

Przebieg bakteriemii wywołanej przez *Staphylococcus aureus* jest silnie zróżnicowany, u części pacjentów dochodzi do szybkiej eliminacji bakterii, u innych rozwijają się zakażenia przerzutowe, infekcyjne zapalenie wsierdza, sepsa lub dochodzi do zgonu. Różnic tych nie wyjaśniają w pełni oporność na antybiotyki, stan kliniczny pacjenta ani genotyp bakterii analizowane oddzielnie. Główną luką badawczą pozostaje brak modelu opisującego, jak właściwości zakażającego izolatu współdziałają z funkcjonalną odpowiedzią immunologiczną gospodarza i wspólnie determinują przebieg zakażenia.

Hipoteza projektu zakłada, że wynik bakteriemii zależy od równowagi pomiędzy mechanizmami ucieczki immunologicznej patogenu a skutecznością odpowiedzi gospodarza. Kluczowe znaczenie mogą mieć α -toksyna, leukocydyny, białko A i adhezyny powierzchniowe, które wpływają na funkcje neutrofilów i płytek krwi, opsonofagocytozę, odpowiedź adaptacyjną oraz zdolność bakterii do utrzymywania się we krwi i kolonizacji tkanek. Dane wstępne wskazują, że silna adhezja do fibrynogenu koreluje z nasileniem odpowiedzi zapalnej i korzystnym przebiegiem zakażenia, jednak zależność ta jest modyfikowana przez aktywność α -toksyny i ekspresję białka A (Coll et al., 2026).

W projekcie wykorzystane zostaną izolaty z krwi, osocze, komórki PBMC oraz pseudonimizowane dane kliniczne pacjentów z bakteriami. Analiza fenotypów bakterii i przebiegu klinicznego, obejmującego śmiertelność 30- i 90-dniową, zakażenia przerzutowe, zapalenie wsierdza, trombocytopenię, nasilenie odpowiedzi zapalnej i utrzymywanie się bakterii, pozwoli powiązać właściwości izolatu z odpowiedzią gospodarza i wynikiem zakażenia u tego samego pacjenta. Sekwencjonowanie całogenomowe, analizy filogenetyczne i bakteryjne badania asocjacyjne całego genomu umożliwią identyfikację wariantów genetycznych związanych z ucieczką immunologiczną, potencjałem chorobotwórczym i niekorzystnym przebiegiem zakażenia. Równolegle przeprowadzone zostanie profilowanie odpowiedzi humoralnej, obejmujące oznaczenie przeciwciał przeciwko α -toksynie, leukocydynom, SpA, ClfA i innym antygenom *S. aureus* oraz funkcjonalną ocenę neutralizacji toksyn i opsonofagocytarnego zabijania bakterii. Pozwoli to odróżnić samą immunoreaktywność od odpowiedzi rzeczywiście ochronnej.

Dane kliniczne, serologiczne, fenotypowe i genomowe zostaną zintegrowane z wykorzystaniem modeli regresji, analiz przeżycia i interpretowalnych metod uczenia maszynowego. Celem będzie identyfikacja kombinacji cech gospodarza i patogenu związanych z korzystnym lub niekorzystnym przebiegiem zakażenia oraz opracowanie modelu ryzyka powikłań i zgonu. Materiał pochodzący od pacjentów lub zdrowych nosicieli wykazujących skuteczną odpowiedź neutralizującą może posłużyć do budowy bibliotek przeciwciał metodą odwrotnej wakcynologii 2.0. Wybrane przeciwciała skierowane przeciwko konserwatywnym czynnikom ucieczki immunologicznej zostaną ocenione pod względem neutralizacji, aktywności opsonofagocytarnej, zakresu działania i swoistości epitopowej.

Oczekiwany rezultat będzie wielowymiarowa mapa zależności pacjent–patogen, identyfikacja genomowych i funkcjonalnych markerów ucieczki immunologicznej oraz wyłonienie antygenów, epitopów i przeciwciał do dalszych badań nad immunoterapią powikłań zakażeń wywoływanych przez *S. aureus*.

Piśmiennictwo

Coll, F., Rozen, P., Budnik, M., Marchel, H., Geoghegan, J. A., Holcman, K., Mizia-Szubryt, M., et al. (2026). Genetic determinants of *Staphylococcus aureus* adhesion shape virulence trade-offs in bacteremia. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-72657-5>

Mechanisms of *Staphylococcus aureus* Immune Evasion and Protective Host Humoral Immunity in Bacteraemia

Abstract

The clinical course of *Staphylococcus aureus* bacteraemia varies markedly. Some patients rapidly clear the bacteria, whereas others develop metastatic infection, infective endocarditis, sepsis, or die. These differences cannot be fully explained by antimicrobial resistance, the patient's clinical condition, or the bacterial genotype when these factors are considered separately. A major knowledge gap is the absence of an integrative model explaining how the properties of the infecting isolate interact with the host's functional immune response to jointly determine the course and outcome of infection.

The central hypothesis of this project is that the outcome of bacteraemia is determined by the balance between pathogen-mediated immune evasion and the effectiveness of the host response. α -Toxin, leukocidins, protein A and cell-surface adhesins may play particularly important roles by modulating neutrophil and platelet function, opsonophagocytosis, adaptive immunity, bacterial persistence in the bloodstream and tissue colonisation. Preliminary data indicate that stronger fibrinogen binding is associated with heightened systemic inflammation and, particularly among α -toxin-deficient isolates, lower mortality. This phenotype is further shaped by α -toxin activity and protein A expression (Coll et al., 2026).

The project will use bloodstream isolates, patients' plasma, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and pseudonymised clinical data obtained from patients with *S. aureus* bacteraemia. Analysis of bacterial phenotypes and clinical outcomes, incl. 30- and 90-day mortality, metastatic infection, infective endocarditis, thrombocytopenia, the magnitude of the systemic inflammatory response and persistent bacteraemia, will enable isolate-level properties to be linked with the host response and infection outcome in the same patient. Whole-genome sequencing, phylogenetic analyses and bacterial genome-wide association studies, accounting for bacterial population structure, will identify candidate genetic variants associated with immune evasion, virulence potential and adverse clinical outcomes.

In parallel, the humoral immune response will be profiled by quantifying antibodies against α -toxin, leukocidins, protein A, ClfA and other *S. aureus* antigens. Functional assays will assess toxin neutralisation and opsonophagocytic bacterial killing. This approach will distinguish antibody binding or immunoreactivity alone from genuinely functional and potentially protective humoral immunity. Clinical, serological, phenotypic and genomic data will be integrated using multivariable regression, survival analyses and interpretable machine-learning approaches with appropriate internal validation. The objective will be to identify combinations of host and pathogen features associated with favourable or adverse infection outcomes and to derive an internally validated model for predicting the risk of complications and death.

Antigen-specific B cells obtained from patients exhibiting potent neutralising or opsonophagocytic responses may subsequently be used to recover human monoclonal antibodies or construct immune antibody libraries within a reverse vaccinology 2.0 framework. Selected antibodies targeting conserved immune-evasion factors will be evaluated for toxin-neutralising and opsonophagocytic activity, breadth of activity across clinical isolates and epitope specificity. The expected outcome is a multidimensional map of host–pathogen interactions, the identification of genomic and functional markers of immune evasion, and the prioritisation of antigens, epitopes and antibodies for further development as immunotherapies against complicated *S. aureus* infections.

References

Coll, F., Rožen, P., Budnik, M., Marchel, H., Geoghegan, J. A., Holcman, K., Mizia-Szubryt, M., et al. (2026). Genetic determinants of *Staphylococcus aureus* adhesion shape virulence trade-offs in bacteremia. *Nature Communications*, 17, 5399. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-72657-5>