

장티푸스균의 환경적 적소

제23차 과제 대탐구 대회 (Grand Challenges Explorations Round 23)

2019년 2월

기획

장티푸스균(*Salmonella enterica* ssp. *enterica* serovar Typhi: *S. Typhi*)은 2017년에 약 1천만 장티푸스 증례 및 117,000명의 사망을 야기했습니다(Global Burden of Disease(질병의 세계적 부담) 2017). 다수의 항생제에 내성이 있는 장티푸스 균주가 등장하였고 (Klemm 외 2018) 다수의 저소득 및 중간 소득 환경에서 보건 시스템에 부담을 주고 있습니다(Andrews 외 2018). 인간들이 장티푸스균의 유일한 자연 숙주라고 여겨집니다(Wain 외 2002). 오염된 음식을 먹거나 물을 마시는 경우 감염이 초래되고, 대변-구강 경로를 통해 전염이 되므로 그 장티푸스균은 인간 감염들 사이에 처한 환경에서 생존해야 합니다. 이것은 공중 보건 문제로서 장티푸스를 퇴치하기 위해 개입이 필요하다는 것을 함축합니다. 장티푸스균의 생존을 유지하고 그 균의 전염을 조장하는 환경적 적소가 존재하면, 전염을 막고 병을 퇴치하기 위해 물과 위생의 개선과 접종 가능한 백신이 필수 모두 필요할 것입니다. 또한, 우리는 그러한 환경에서 장티푸스균에 대한 도태 압력에 관해 아는 것이 거의 없고, 임상에서도 그리고 그러한 환경에서도 항생제에 노출되는 것은 항생제에 내성이 있는 장티푸스 균주의 발육을 촉진하고 있는 것입니다. 장티푸스는 여러 지역에서 퇴치되었지만, 현재 장티푸스가 지속되는 저소득 환경이 장티푸스균의 장기 생존을 조장하는 환경적 적소가 되는지의 여부는 분명하지 않습니다.

그러한 환경에서 장티푸스균의 생존은 *카스텔라니가시아메바*와 같은 원충류가 있는 데에서 증진됩니다(Frédéri Douesnard-Malo와 Daigle 2011). 장티푸스균은 *대식가시아메바* 안에서 생존하고, 이러한 생존은 (발병력 및 침습에 필요한 것으로 나타났던) 대식세포의 살모넬라 병원성 섬 2의 유전자에 달려 있는 반면에, 우리는 이 유전자들의 본연 기능이 환경적 생존을 증진시켰는지의 여부를 물어볼 수도 있습니다(Bleasdale 외 2009). 살모넬라 듀블린도 또한 아메바인 *Acanthamoeba* (*가시아메바*) *rhysodes* (Tezcan-Merdol 외 2004) 안에서 존재하고, 장티푸스균이 마찬가지로 원충이나 다른 수생 종 안에서 생존할 수 있는지의 여부는 알려져 있지 않습니다. 조개류가 인간들 사이에서 장티푸스균의 감염원이라고 나타났지만, 조개류에서, 특히 온난한, 열대 수역에서 장티푸스균이 생존하는 기간은 알려져 있지 않습니다(Jordan 1925). 다른 적소들이 흙속에 그리고 물속에 존재할 수도 있습니다. 장티푸스균의 DNA가 네팔, 카트만두, 그리고 방글라데시, 다카의 식수에서 검출되었지만, 이것이 생존가능한, 병원성 균에 해당하는지의 여부는 알려져 있지 않습니다(Karkey 외 2016; Saha 외 2019). 본 과제 대탐구 대회에서, 우리는 장티푸스균이 생존할 수 있는 환경적 적소가 존재하는지의 여부와 그러한 적소가 사람에서 병의 전염에 기여하는지의 여부 (및 얼마나 기여하는지)를 알아보는 데 관심이 있습니다.

또한, 이러한 환경적 적소가 병원체에서 항생제 내성을 키우는 데 역할을 할 수도 있습니다(Forsberg 외 2012). 우리는 그러한 환경에서 장티푸스균이 생존하는 것이 항생제 및 항생제의 잔류물에 의해 영향을 받는지의 여부 및 항생제에 대한 환경적 노출이 항생제 내성과 장티푸스균의 전염성을 키우는 데 영향을 미치는지의 여부를 알아 두는 데 관심이 있습니다.

과제

본 새로운 과제 대담구 대회에서, 우리는 장티푸스균의 환경적 적소를 살펴보기 위한 제안서를 요청합니다. 우리는 다음을 알아 두는 데 관심이 있습니다.

1. 흙속과 물속의 마이크로비옴 환경에 처한 장티푸스균의 생존. 장티푸스균은 *카스텔라니가시아메바*가 있는 데서 3주 동안 생존하지만, 홀로는 10일 미만 동안 생존합니다(Frédéric Douesnard-Malo와 Daigle 2011). 다른 균들과의 상호작용이 장티푸스균의 생존에 영향을 미칩니까? 그 상호작용은 장티푸스균의 전염성에 영향을 미칩니까?
2. 다른 균 안에서의 장티푸스균의 생존. 동물성 플랑크톤 안에서 잘 자라는, 콜레라균(*V. cholerae*)과 마찬가지로 (Lipp, Huq 및 Colwell 2002), 장티푸스균은 수생 다세포균과 상호작용을 합니까? 상호작용을 하면, 이것은 장티푸스의 전염과 역학에 어떻게 영향을 미칩니까?
3. 장티푸스균의 항생제 내성을 키우는 데 미치는 환경적 적소의 영향. 장티푸스균이 그러한 환경에서 보내는 시간은 감염된 개인에서 보내는 시간에 비해 얼마나 됩니까? 이것은 장티푸스 균이 항생제에 노출되는 것과 장티푸스 균주의 항생제 내성을 키우는 데 어떻게 영향을 미칩니까?

우리가 자금을 대는 데 관심이 있는 것:

- 생존, 발병력 또는 항생제 내성에 대한 분명한 함축성이 있는, 흙속과 물속의 마이크로비옴 환경에 처한 장티푸스균의 연구.
- 자유-생활 원충 안에서 또는 자유-생활 원충이 있는 데서 장티푸스균이 생존하는 것을 살펴보는 것
- 장티푸스균의 AMR을 키우는 데 있어서의 환경(흙, 물, 잔류 항생제)의 역할을 살펴보는 것
- 특정한 환경적 적소와 관련이 있는 유전자를 식별하기 위한 장티푸스균의 전사체 분석 및 돌연변이 생성.

모든 증례에서, 장티푸스의 역학과 소건의 관련성이 명백해야 합니다.

우리가 자금을 대지 않는 것:

- 장티푸스균에 초점을 두지 않은, 오직 다른 *살모넬라 엔테리카* 혈청형의 연구
- 환경적 초점을 두지 않은 장티푸스의 임상 연구
- 소건을 환경적 표본이나 장티푸스 역학과 연계시키는 데이터가 없는 오로지 실험실 연구에 근거한 장티푸스균의 돌연변이 생성 연구

참고 문헌

- Andrews, Jason R., Farah N. Qamar, Richelle C. Charles, and Edward T. Ryan. 2018. "Extensively Drug-Resistant Typhoid — Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time?" *New England Journal of Medicine* 379 (16): 1493–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1803926>.
- Bleasdale, Benjamin, Penelope J Lott, Aparna Jagannathan, Mark P Stevens, Richard J Birtles, and Paul Wigley. 2009. "The Salmonella Pathogenicity Island 2-Encoded Type III Secretion System Is Essential for the Survival of Salmonella Enterica Serovar Typhimurium in Free-Living Amoebae." *Applied and Environmental Microbiology* 75 (6): 1793–95. <https://doi.org/10.1128/AEM.02033-08>.
- Douesnard-Malo, Frédéri, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Douesnard-Malo, Frédéric, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Forsberg, Kevin J., Alejandro Reyes, Bin Wang, Elizabeth M. Selleck, Morten O.A. Sommer, and Gautam Dantas. 2012. "The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens." *Science* 337 (6098): 1107–11. <https://doi.org/10.1126/science.1220761>.
- Global Burden of Disease. 2017. "GBD Results Tool | GHDx | Schistosomiasis." 2017. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Jordan, Edwin O. 1925. "THE VIABILITY OF TYPHOID BACILLI IN SHELL OYSTERS." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 84 (19): 1402. <https://doi.org/10.1001/jama.1925.02660450010006>.
- Karkey, Abhilasha, Thibaut Jombart, Alan W. Walker, Corinne N. Thompson, Andres Torres, Sabina Dongol, Nga Tran Vu Thieu, et al. 2016. "The Ecological Dynamics of Fecal Contamination and Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi A in Municipal Kathmandu Drinking Water." *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10 (1): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004346>.
- Klemm, Elizabeth J, Sadia Shakoor, Andrew J Page, Farah Naz Qamar, Kim Judge, Dania K Saeed, Vanessa K Wong, et al. 2018. "Emergence of an Extensively Drug-Resistant Salmonella Enterica Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins" <https://mbio.asm.org/content/9/1/e00105-18>.
- Lipp, Erin K, Anwar Huq, and Rita R Colwell. 2002. "Effects of Global Climate on Infectious Disease: The Cholera Model." *Clinical Microbiology Reviews* 15 (4): 757–70. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.757-770.2002>.
- Saha, Senjuti, Arif M. Tanmoy, Jason R. Andrews, Mohammad S. I. Sajib, Alexander T. Yu, Stephen Baker, Stephen P. Luby, and Samir K. Saha. 2019. "Evaluating PCR-Based Detection of Salmonella Typhi and Paratyphi A in the Environment as an Enteric Fever Surveillance Tool." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 100 (1): 43–46. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0428>.

- Tezcan-Merdol, Dilek, Marianne Ljungström, Jadwiga Winiiecka-Krusnell, Ewert Linder, Lars Engstrand, and Mikael Rhen. 2004. "Uptake and Replication of Salmonella Enterica in Acanthamoeba Rhysodes." *Applied and Environmental Microbiology* 70 (6): 3706–14. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3706-3714.2004>.
- Wain, John, Deborah House, Julian Parkhill, Christopher Parry, and Gordon Dougan. 2002. "Unlocking the Genome of the Human Typhoid Bacillus." *The Lancet. Infectious Diseases* 2 (3): 163–70. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00225-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00225-6).