

Pułapki neutrofilowe (NETs – ang. *neutrophil extracellular traps*) to najnowszy z dotychczas opisanych mechanizmów obrony immunologicznej cechujący neutrofile. Są to struktury przestrzenne zbudowane z włókien chromatyny udekorowanej histonami i białkami ziarnistości granulocytów, takimi jak: proteazy lizosomalne, peptydy antybakteryjne, czy białka odpowiedzialne za tlenowy mechanizm inaktywacji drobnoustrojów. Konstrukcja i biochemiczny skład NETs umożliwiają wydajne pułapkowanie, a następnie szybką eliminację patogenów, co jest przedmiotem licznych badań naukowych. Interesującym, choć dotychczas niezbadanym pozostaje paradoks działania tych struktur na układ immunologiczny. Sieci neutrofilowe, w których dokumentuje się nagromadzenie pochodzących z ziarnistości granulocytów białek i peptydów o silnych właściwościach prozapalnych i immunomodulacyjnych, nie indukują bowiem odpowiedzi zapalnej ze strony komórek immunologicznych. Ponieważ, dotychczas powyższy fenomen działania NETs pozostał niewyjaśniony, stąd stał się on tematem niniejszego wniosku. W przedłożonym projekcie pragniemy zweryfikować hipotezę, która zakłada, że kontrola prozapalnego potencjału NETs jest procesem podlegającym regulacji katalitycznej. Kontrola ta egzekwowana jest poprzez proces potranslacyjnych modyfikacji białek struktury tej sieci, a moduluje ona wpływ NETs na układ immunologiczny. Projekt zakłada ocenę udziału aktywności enzymów dominujących w strukturze NETs (deiminaz i proteaz) na modyfikacje potranslacyjne i potencjał prozapalny tych struktur. W naszych badaniach podejmiemy po raz pierwszy próbę globalnej identyfikacji białek podlegających powyższym modyfikacjom w NETs. Ostatecznym efektem prowadzonych prac będzie wytypowanie białek, których modyfikacja warunkuje brak prozapalnej aktywności NETs wraz ze szczegółową analizą mechanizmu ich działania na układ immunologiczny. Wyniki proponowanych badań podstawowych będą stanowiły brakujące ogniwo w łańcuchu danych na temat roli NETs w funkcjonowaniu układu immunologicznego. Poznanie mechanizmów sterujących potencjałem immunomodulacyjnym tych struktur może okazać się bezcenne również klinicznie i to nie jedynie z perspektywy chorób infekcyjnych, ale także aseptycznych stanów zapalnych, chorób systemowych i autoimmunologicznych, w których etiologii rola NETs została jednoznacznie udowodniona.