

Mimo wprowadzania nowych antybiotyków i szczepień ochronnych, nadal nierozwiązanym problemem klinicznym są przewlekłe infekcje bakteryjne z towarzyszącym biofilmem (mukowiscydoza, przewlekłe zapalenie zatok i ucha środkowego, niegojące się rany, biofilm na implantowanych biomateriałach). Bakterie zakażające ranę czy też błonę śluzową, o ile nie zostaną zlikwidowane w pierwszych godzinach infekcji przez układ immunologiczny lub stosowanie środków przeciwbakteryjnych (antybiotyków), są w stanie przetrwać, tworząc tzw. biofilm (błonę biologiczną). Jest to „społeczność” złożona z wielu bakterii jednego lub kilku gatunków, otoczona substancjami polimerycznymi produkowanymi przez te drobnoustroje. Biofilm bakteryjny ułatwia adhezję bakterii do podłoża, a utrudnia penetrację antybiotyków oraz fagocytozę bakterii przez napływające do miejsca zakażenia neutrofile i makrofagi. W wyniku tego powstaje przewlekły odczyn zapalny, a zakażona tkanka jest uszkodzana zarówno przez toksyczne produkty bakteryjne, jak i przez aktywowane neutrofile (nazwane przez nas neutrofilami towarzyszącymi biofilmowi [BANs] – *biofilm associated neutrophils*). Patogenną rolę neutrofilii wykazano w mukowiscydozie, w której zaostrzenia stanu zapalnego dróg oddechowych korelują ze wzrostem liczby naciekających neutrofilii.

Celem naukowym projektu jest odpowiedź na następujące pytania:

- Jak środowisko biofilmu tworzonych przez różne bakterie (np. *P. aeruginosa* i *S. aureus* - główne patogeny mukowiscydozy) aktywuje neutrofile, oraz czy ich niepożądaną aktywność (nadmierna produkcja prozapalnych mediatorów bez równoczesnej aktywności bakteriobójczej) można skorygować?
- Czy poprzez odpowiedni „trening” makrofagów można zwiększyć efektywność mechanizmów odporności wrodzonej, odporności nieskutecznej w przewlekłych infekcjach z towarzyszącym biofilmem?

Planujemy:

- Wyizolować od pacjentów z ciężką postacią mukowiscydozy szczepy *P. aeruginosa* i *S. aureus* charakteryzujące się wysoką zdolnością do produkcji biofilmu.
- Zbadać, czy wybrane patogeny oraz komponenty ich biofilmu polaryzują neutrofile w kierunku komórek BANs.
- Zbadać, czy trening makrofagów przy pomocy β -glukanu (polaryzacja w kierunku komórek o właściwościach bakteriobójczych) ograniczy/zlikwiduje rozwój biofilmu u myszy zakażonych wybranymi szczepami *P. aeruginosa* i *S. aureus*.

Badania te są nowatorską próbą wykorzystania pamięci makrofagów (niedawno odkryta właściwość makrofagów, do tej pory przypisywana tylko limfocytom) w leczeniu przewlekłego „neutrofilowego” zapalenia z towarzyszącym biofilmem bakteryjnym. W sytuacji, gdy aktywna i bierna immunizacja przy pomocy przeciwciał nie daje spodziewanego efektu w leczeniu takich schorzeń jak mukowiscydoza, stworzenie innych możliwości regulacji mechanizmów obronnych otwiera atrakcyjną i alternatywną strategię leczenia. Dalsze badania są konieczne, aby potwierdzić czy trening makrofagów *in vivo* można wykorzystać w leczeniu przewlekłych infekcji o różnej etiologii.