

Sepsa, posocznia lub ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna jest reakcją organizmu na patogeny, takie jak bakterie, wirusy lub grzyby. W czasie sepsy dochodzi do wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej, które ostatecznie prowadzą do wysokiej śmiertelności sięgającej nawet 30-55% wszystkich przypadków. Brak specyficznej terapii, i ciężki przebieg tej infekcji, sprawiają, że ogólnoustrojowe zapalenie jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Jednymi z najważniejszych komórek układu odpornościowego, zaangażowanymi również w sepsę, są neutrofile. Mają one zdolność eliminowania patogenów poprzez uwalnianie białek bakteriobójczych, zabijanie wewnątrzkomórkowe lub przez wyrzucanie neutrofilowych sieci zewnątrzkomórkowych (NETs, z ang. *neutrophil extracellular traps*). NET składa się ze zdekondensowanego DNA, do którego przyłączone są białka/enzymy o właściwościach bakteriobójczych. Obecność NET na wczesnych stadiach sepsy sprzyja unieruchamianiu i zabijaniu patogenów. Oprócz NET, neutrofile uwalniają także inne struktury, tzw. pęcherzyki zewnątrzkomórkowe lub mikropęcherzyki (EVs, z ang. *extracellular vesicles*). Są to mikrostruktury transportujące liczne białka i materiał genetyczny (kwasy nukleinowe) do komórek docelowych, które mogą powodować zmianę ich funkcjonowania. EV obserwuje się zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych, w tym, w czasie sepsy. Jednak ich wpływ na ogólnoustrojowe zapalenie nie jest w pełni poznany. Nie wiadomo bowiem, czy hamują, czy stymulują reakcję zapalną w jej przebiegu. Ponadto, EV mogą być uwalniane przez liczne komórki, w tym także przez inne typy leukocytów. Co ważne, zarówno EV, jak i NET mają działanie antybakteryjne i mogą być uwalniane w podobnych stanach patologicznych, a dodatkowo EV są obecne również w NET. Dlatego celem niniejszego projektu jest wyjaśnienie, czy obie struktury mogą wzajemnie wywoływać swoje powstanie i/lub współdziałać w czasie zapalenia. A jeśli tak, jak wpływa to na przebieg sepsy? Czy pomaga lub wzmacnia przebieg ogólnoustrojowego stanu zapalnego? Projekt ma na celu odpowiedzieć na te pytania, badając EV i NET *ex vivo* (na izolowanych komórkach, poza ciałem) i *in vivo* (w naczyniach krwionośnych myszy). Zastosowane zostaną różnorodne techniki, w tym mikroskopia przeźyciowa, cytometria przepływowa i NTA (z ang. *nanoparticle tracking analysis*). Wyniki projektu pozwolą na określenie interakcji dwóch kluczowych, ale słabo poznanych, mechanizmów zachodzących w przebiegu sepsy - wydzielania EV i NET. Poszerzenie obecnego stanu wiedzy o mechanizmach sepsy, pozwoli zrozumieć jej złożoną naturę. Ponadto, zostanie sprawdzone czy EV i NET mogą być wykorzystane jako potencjalne wczesne markery sepsy oraz czy modyfikacja ich wydzielania mogłaby być wykorzystana terapeutycznie.