

## **Immunoprotekcyjne właściwości ludzkiej gelsoliny osoczowej w zakażeniach grzybiczych**

Gelsolina osoczowa (*plasma gelsolin*, pGSN) zaliczana jest do białek wiążących aktywną, o wielopłaszczyznowym mechanizmie działania, którego aktywność regulowana jest głównie przez jony wapniowe oraz fosfatydyloinozycylole: głównie PI(4,5)P<sub>2</sub>. Dotychczas udowodniono, iż pGSN uczestniczy w neutralizacji F-aktyny, uwolnionej do krwioobiegu w wyniku uszkodzenia tkanek, a także preferencyjnie wiąże się z cząsteczkami o dodatnim ładunku, w tym kwasem lizofosfatydowym (LPA), czynnikiem aktywującym płytki (PAF), sfingozyno-1-fosforanem (S1P) oraz produktami pochodzenia bakteryjnego – lipopolisacharydem (LPS) oraz kwasem lipotejchojowym (LTA). Co istotne, stężenie gelsoliny istotnie spada u pacjentów w przebiegu sepsy, zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) oraz innych jednostkach chorobowych związanych z dysfunkcją narządową, co czyni ją czułym markerem diagnostyczno-prognostycznym. Ponadto, wykazano immunomodulujące właściwości gelsoliny osoczowej – stwierdzono, iż jest ona w stanie stymulować procesy fagocytozy bakterii oraz wewnątrzkomórkowego niszczenia patogenów przez komórki immunokompetentne, czyli mechanizmy stanowiące pierwszą linię obrony przed mikroorganizmami.

U pacjentów w immunosupresji, aktywność układu immunologicznego jest istotnie zachwiana, co predysponuje tę grupę pacjentów do infekcji, nawet przez mniej patogenne mikroorganizmy, jak grzyby. U pacjentów z niedoborami odporności liczba białych krwinek ulega obniżeniu, co ma istotny wpływ na protekcyjne mechanizmy obronne organizmu, głównie fagocytozę. Co istotne, infekcje grzybicze związane z rozwojem nowotworów, chorób przewlekłych (cukrzyca) oraz przeszczepami narządów, nabierają coraz większego znaczenia klinicznego. W porównaniu z szeroką gamą antybiotyków przeciwbakteryjnych dostępnych obecnie w praktyce klinicznej, liczba leków o aktywności przeciwgrzybiczej jest istotnie mniejsza, co sprawia, iż infekcje grzybicze stanowią ogromne wyzwanie dla współczesnej ochrony zdrowia. Istotnym problemem jest również niewystarczająca skuteczność wielu z nich, bądź ich znaczna toksyczność, znamiennie ograniczająca możliwości lecznicze. Jednym z proponowanych rozwiązań terapeutycznych jest usprawnienie odpowiedzi immunologicznej organizmu u pacjentów z grupy ryzyka, czyli pacjentów onkologicznych, po przeszczepach narządowych czy też osób starszych.

**Celem badań proponowanych w projekcie jest ocena zdolności gelsoliny osoczowej do nasilenia procesów fagocytozy komórek grzybiczych, pomimo obniżonej ilości neutrofilii, co wzmocni obronę organizmu przed infekcjami grzybiczymi. Immunomodulujące właściwości pGSN ocenione zostaną również w aspekcie ekspresji czynników adhezyjnych, właściwości mechanicznych i przepuszczalności śródbłonna naczyniowego – sugeruje się, że nasilenie fagocytozy może zostać nasilone na drodze zwiększenia migracji neutrofilii przez komórki endotelialne łożyska naczyniowego. Sugeruje się, iż przeprowadzenie powyższych badań zaowocuje powstaniem nowej opcji terapeutycznej dla pacjentów z niedoborami odporności i tym samym, predyspozycją do występowania częstych, nawracających i zagrażających życiu zakażeń grzybiczych. Oczekujemy również, że z uwagi na podobieństwo strukturalne niektórych lipidów ściany komórkowej grzybów i czynników wiązanych przez gelsolinę we krwi, uda się zidentyfikować molekularny punkt uchwytu dla pGSN oraz pochodzących z jej sekwencji peptydów. Podsumowując, powyższy projekt poszerzy wiedzę na temat gelsoliny osoczowej – białka o istotnym potencjale klinicznym u pacjentów w stanach zagrożenia życia.**