

Pomimo nowoczesnej intensywnej terapii i szerokospektralnej antybiotykoterapii, śmiertelność z powodu sepsy jest wysoka i sięga około 50%. Obecne teorie sugerują, że sepsa wiąże się z wczesną odpowiedzią immunologiczną, charakteryzującą się nadmiernym uwalnianiem mediatorów prozapalnych. Nasiloną reakcją układu immunologicznego może prowadzić do ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, skutkującej niewydolnością narządów. Z drugiej strony, niewspółmierne równoważenie odpowiedzi zapalnej poprzez ciągłe wydzielanie silnych mediatorów przeciwzapalnych może nadmiernie tłumić odpowiedź immunologiczną.

Najliczniejszymi populacjami komórek uczestniczącymi w odpowiedzi immunologicznej są neutrofile i makrofagi. Neutrofile posiadają zdolność do pochłaniania mikroorganizmów, uwalniania zawartości swoich ziarnistości o właściwościach bakteriobójczych (reaktywne formy tlenu), ale również są zdolne do uwalniania zewnątrzkomórkowych pułapek (sieci) neutrofilowych. Struktury te stanowią pułapki, które mają za zadanie unieruchomić patogen i stworzyć korzystne warunki dla jego unieszkodliwienia. Chociaż naukowcy przeprowadzili wiele badań, by lepiej zrozumieć istotę tego zjawiska, to nasza wiedza na ten temat wciąż pozostaje niepełna. Makrofagi to rodzaj białych krwinek, które pochłaniają i trawią resztki komórkowe, obce substancje i drobnoustroje. Przez wysoką skuteczność żerną są nazywane profesjonalnymi fagocytami. Kiedy makrofag pochłania patogen, transportuje go do wnętrza fagosomu, który następnie łączy się z lizosomem. W obrębie fagolizosomu enzymy i toksyczne nadtlenki niszczą patogen. Skuteczność fagocytozy jest wysoce zależna od warunków fizjologicznych gospodarza (kondycji pacjenta).

Głównym celem projektu jest identyfikacja wpływu różnych profili mediatorów zapalnych obserwowanych podczas przebiegu sepsy na fagocytozę. Zbadamy, jak surowica uzyskana w różnych punktach czasowych sepsy wpływa na fagocytozę szczepów chorobotwórczych prowadzoną przez neutrofile i makrofagi. Koncepcja zmiany profilu mediatorów wpływającego na fagocytozę zostanie zbadana poprzez ocenę głównych faz fagocytozy: pochłaniania patogenu, generowania reaktywnych form tlenu w fagosomach, pH fago- i lizosomów, fuzji fago- i lizosomów oraz degradacji fagolizosomów, jak również wydzielania przez neutrofile zewnątrzkomórkowych sieci neutrofilowych.

Proponowany projekt jest próbą odnalezienia odpowiedzi na pytanie: w jaki sposób układ odpornościowy może kontrolować infekcję i co dzieje się, gdy układ odpornościowy zawodzi? Czy zmieniający się profil mediatorów wpływa na skuteczność fagocytozy?

Wyniki przeprowadzonych badań dostarczą nowych danych na temat wpływu zmiany profilu mediatorów na fagocytozę. W przyszłości uzyskane wyniki mogą pomóc w identyfikacji nowych celów terapeutycznych w celu zwiększenia skuteczności leczenia.