

Postęp medycyny, związany z wykorzystaniem terapii przeciwnowotworowych, rozwojem transplantologii i stosowaniem leków immunosupresyjnych czy antybiotyków o szerokim spektrum działania, poza oczywistymi korzyściami, sprzyja znacznemu wzrostowi zakażeń grzybiczych, wykrywanych w tych grupach chorych. Jednym z głównych patogenów grzybiczych są drożdżaki z rodzaju *Candida*, które żyją w formie komensalnej na skórze i błonach śluzowych większości zdrowych osób. Jednak w przypadku uszkodzenia fizycznych barier ochronnych lub znacznego osłabienia mechanizmów odpornościowych gospodarza, drożdże te powodują szereg schorzeń. Powszechnie znane są nieszkodliwe infekcje powierzchniowe, takie jak kandydoza skóry, paznokci, błon śluzowych jamy ustnej lub gardła, jednak szczególną uwagę zwracają infekcje wielonarządowe i ogólnoustrojowe, które często stanowią bezpośrednie zagrożenie życia.

Pomimo, że *C. albicans* jest najczęstszą przyczyną kandydoz u ludzi, to jednak na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci odnotowywane są niepokojące zmiany w epidemiologii zakażeń, obejmujące wzrost częstości infekcji grzybiczych wywoływanych przez inne gatunki z rodzaju *Candida*, łącznie określane jako „non-albicans”, które cechuje wysoka lekooporność i skłonność do nawrotów. W obrębie tej grupy uwagę zwraca gatunek *C. glabrata*, który jest obecnie drugą najczęstszą przyczyną zakażeń drożdżowych. Pomimo bliskiego pokrewieństwa z niepatogennymi drożdżami *Saccharomyces cerevisiae*, powszechnie stosowanymi w przemyśle spożywczym i piwowarskim, *C. glabrata* może powodować zakażenia ze śmiertelnością sięgającą 49%.

Jak dotąd, niewiele wiadomo na temat mechanizmów wirulencji *C. glabrata*, ale wydaje się, że gatunek ten stosuje zasadniczo inne strategie niż pozostałe patogeny grzybicze, aby osiągnąć wspólne cele, które obejmują inwazję komórek gospodarza, pozyskiwanie składników odżywczych i unikanie odpowiedzi immunologicznej. Jednym z przykładów tej odrębności jest niezdolność *C. glabrata* do wytwarzania strzępkowej formy morfologicznej, która w przypadku innych gatunków *Candida* sprzyja infekcjom. Pomimo tego, *C. glabrata* może utrzymywać się w organizmie gospodarza przez zaskakująco długi czas bez żadnych objawów infekcji. Jedną z hipotez wskazuje, że *C. glabrata* wykorzystuje w tym celu makrofagi na zasadzie „konja trojańskiego”. Ukrywanie się w makrofagach chroni *C. glabrata* przed układem odpornościowym i pozwala im komórkom na zasiedlanie narządów gospodarza. Innym przykładem wskazującym na wyjątkowość *C. glabrata* jest brak zdolności tego gatunku do wydzielania typowych drożdżowych enzymów hydrolitycznych, należących do rodziny proteaz aspartylowych (Saps), które są jednym z głównych czynników determinujących zjadliwość innych szczepów *Candida*. Enzymy te, poprzez degradację wielu białek, zapewniają pozyskiwanie składników odżywczych i otwierają drogę do inwazji w głąb tkanek gospodarza. Co ciekawe, *C. glabrata* w miejsce Saps, wytwarza rodzinę proteinaz zwanych japsynami (Yps). Funkcje Yps są słabo poznane; jednakże ze względu na fenotypowe cechy mutantów z delecją genów kodujących japsyny (*YPS*) postuluje się, że odgrywają one kluczową rolę w zjadliwości *C. glabrata*.

Ponieważ proteinyzy *C. glabrata* nie zostały dotychczas wyizolowane i scharakteryzowane, dlatego głównym celem projektu jest określenie roli zewnątrzkomórkowych Yps w zdobywaniu patogennej przewagi przez *C. glabrata* w organizmie gospodarza. W pierwszym etapie badań zostanie sprawdzone, czy Yps mogą uszkadzać monowarstwę komórek nabłonka i degradować wybrane białka gospodarza. W następnym kroku przeanalizowany zostanie udział Yps w unikaniu odpowiedzi immunologicznej gospodarza, w kontakcie z komórkami makrofagów i neutrofilami. Na koniec, używając alternatywnego modelu infekcyjnego – larw *Galleria melonella*, zweryfikowana zostanie możliwość aktywacji przez Yps odpowiedzi immunologicznej gospodarza przeciwko komórkom *C. glabrata*.

Szczegółowe poznanie mechanizmów wykorzystywanych przez *C. glabrata* w celu pozyskiwania składników odżywczych oraz obrony przed układem odpornościowym gospodarza może przyczynić się do opracowania skutecznych metod zwalczania infekcji wywoływanych przez ten gatunek.