

Białe krwinki zwane także leukocytami są komórkami układu odpornościowego odpowiedzialnymi za funkcje obronne w organizmie: rozpoznają i zabijają patogeny (np. bakterie) poprzez wydzielanie różnych czynników zapalnych, takich jak cytokiny i chemokiny, fagocytozę patogenów i ich wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe zabijanie. Podczas odpowiedzi immunologicznej różne typy leukocytów (neutrofile, monocyty/makrofagi i limfocyty) wchodzi w interakcje, m.in. wymieniając sygnały, wzajemnie się aktywując lub hamując. W zależności od stanów patologicznych towarzyszących różnym chorobom lub syndromom, komórki te mogą opuszczać krew i migrować do tkanek objętych zapaleniem lub mogą walczyć z infekcją we krwi, jeżeli to ona została zakażona. Ten drugi przypadek zachodzi w czasie sepsy czyli zapalenia ogólnoustrojowego, która jest główną przyczyną śmierci na oddziałach intensywnej opieki medycznej i trzecią najczęstszą przyczyną śmierci w krajach zachodnich. Co roku 11 milionów ludzi umiera z powodu sepsy, spośród 49 mln chorych (ok. 30% śmiertelność), liczni pacjenci to dzieci (do 50%). Wiele osób, które przeżyją będzie niepełnosprawnych. Dodatkowo, obłożnie chorzy pacjenci, np. osoby z ciężką odmianą COVID-19, są bardziej narażeni na zaistnienie sepsy i śmierć. Te niekorzystne statystyki wynikają głównie z braku specyficznej terapii dedykowanej leczeniu sepsy (ale także trudnej diagnostyce; brak swoistych symptomów), a leczenie sprowadza się głównie do nawadniania, podawania antybiotyków, prewencyjnej wentylacji płuc lub transfuzji krwi. Aby móc zaproponować terapię należy jednak w pełni poznać mechanizmy danego schorzenia oraz wskazać specyficzne cele (np. komórki, receptory, cząsteczki sygnałowe). Poszukując mechanizmów sepsy, postawiliśmy hipotezę, że nie wszystkie komórki hematopoetyczne (wywodzące się z tej samej linii co leukocyty) zostały szczegółowo przebadane pod kątem ich zaangażowania w sepsę, a w szczególności krwinki czerwone (erytrocyty) i płytki krwi były badane tylko w niewielkim stopniu pod kątem udziału w odpowiedzi immunologicznej. Te dwa typy komórek/elementów komórkowych (płytki są fragmentami powstającymi z rozpadu megakariocytów, biologicznie nie są komórkami) są wysoko wyspecjalizowane. Erytrocyty są odpowiedzialne za rozprowadzanie tlenu w organizmie, a płytki krwi są niezbędne dla procesu krzepnięcia, gdy dochodzi do krwawienia. Ostatnie lata przyniosły jednak doniesienia, że podobnie jak leukocyty, erytrocyty i płytki krwi mogą wiązać patogeny, magazynować cytokiny/chemokiny oraz współpracować ze sobą i/lub leukocytami doprowadzając do zakrzepicy. Fakty te sugerują, że mają one funkcje immunologiczne, ale ich znaczenie w przebiegu sepsy nie było dotychczas szczegółowo badane, zwłaszcza *in vivo* tj. w żywym organizmie. Zatem postawiliśmy hipotezę, bazując na powyższych faktach oraz naszych badaniach wstępnych, że wszystkie komórkowe elementy krwi są krytyczne dla przebiegu sepsy i że erytrocyty i płytki krwi mogą być tak ważne jak leukocyty w trakcie zapalenia ogólnoustrojowego (poprzez swoje funkcje lub losy, mogą wpływać na przeżycie sepsy). Hipotezę tę zweryfikujemy na 3 modelach sepsy (Gram⁺, Gram⁻ i wielobakteryjnej) wywołanej u myszy, stosując zaawansowaną technikę zwaną mikroskopią przyżyciową (mikroskopia *in vivo*), która pozwala na obrazowanie procesów zachodzących w naczyniach krwionośnych żywych myszy w czasie rzeczywistym. Stosując tę technikę możemy obserwować oraz rejestrować wszelkie interakcje komórkowe i ich skutki – dogłębnie śledząc procesy odpornościowe charakterystyczne dla sepsy.

W dalszych badaniach ustalimy znaczenie interakcji poprzez selektywne (farmakologiczne) usunięcie pojedynczych typów komórek krwi, co pozwoli na stwierdzenie czy ich brak zmienia przebieg sepsy. Będziemy badać neutrofile, monocyty, komórki Browicza-Kupffera (osiadłe makrofagi naczyń krwionośnych wątroby) oraz limfocyty, wchodzące w interakcje z erytrocytami i płytkami krwi. Ponieważ nie można całkowicie usunąć erytrocytów, z powodu ich roli w transporcie/wymianie gazowej, zastosujemy 3 modele ich częściowego usunięcia (anemię wywołaną farmakologicznie, dietą i genetyczną). Wśród parametrów, które będą analizowane, znajdują się następujące funkcje leukocytów: fagocytoza bakterii, wydzielanie cytokin (sztorm cytokinowy), sekrecja mikropęcherzyków, a także tworzenie pułapek zewnątrzkomórkowych (ang. *extracellular traps*, ETs). ETs składają się z DNA połączonego z białkami (m.in. z ziarnistości) wyrzucającej je komórki. Dotychczas *in vivo* potwierdzono tworzenie sieci neutrofilowych (NET), ale nie monocytarno/makrofagowych (MET). Podejmiemy się sprawdzenia czy MET są tworzone w czasie sepsy i jakie znaczenie dla tego procesu mają płytki krwi i erytrocyty. Na wczesnych etapach sepsy, ET wyłapują i unieruchamiają bakterie, ale jeżeli nie są one eliminowane z naczyń, powodują uszkodzenia tkanek własnych, dlatego musimy poznać mechanizmy ich usuwania. W tym celu zweryfikujemy udział erytrocytów/płytek krwi w tym procesie, w oparciu o ostatnie doniesienia o unikatowej ekspresji odpowiedzialnych receptorów.

Gdy poznamy jak, i w jakim stopniu, erytrocyty i płytki krwi są zaangażowane w przebieg sepsy, zaproponujemy strategię modulacji tych procesów, w tym bazując na metabolizmie. Podsumowując, naszym celem jest wyjaśnienie znaczenia erytrocytów i płytek krwi w odpowiedzi immunologicznej w czasie sepsy, ale wyniki mogą okazać się ważnymi także dla innych stanów patologicznych, zwłaszcza związanych w krwią.