

Dynamiczny postęp współczesnej medycyny, opartej na stosowaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania oraz leków immunosupresyjnych przyczynił się do rozpowszechnienia infekcji grzybiczych, w szczególności wśród pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii. Terapie wykorzystywane w leczeniu różnych schorzeń wpływają na zaburzenie naturalnej mikroflory bakteryjnej oraz osłabiają mechanizmy obronne gospodarza, co sprzyja rozwojowi grzybów. Najczęstszym patogenem powodującym zakażenia grzybicze u ludzi są drożdżaki z gatunku *Candida albicans*, kolonizujące wybrane nisze w organizmie gospodarza, głównie drogi śluzowe oraz skórę. Zakłócenie delikatnej równowagi między układem odpornościowym, a oportunistycznymi drożdżakami prowadzi do rozwoju zarówno powierzchownych jak i zagrażających życiu, infekcji systemowych. Inwazyjne zakażenia wywołane przez *C. albicans* często wiążą się z wysokim wskaźnikiem zachorowalności i śmiertelności. Według najnowszych danych, szpitalne infekcje *C. albicans* związane są ze śmiertelnością sięgającą nawet 70%.

Rozwój trudnych do zwalczania infekcji grzybiczych jest związany z wykształceniem przez *C. albicans* w toku ewolucji wyrafinowanych strategii wirulencji umożliwiających częściowe oszukanie układu immunologicznego gospodarza. Wśród nich ważną rolę pełni wzrost w postaci tzw. biofilmu, który z definicji jest złożoną wielokomórkową strukturą, otoczoną warstwą substancji organicznych wytwarzanych przez drożdże. Struktura ta charakteryzuje się dobrymi właściwościami adhezyjnymi zarówno do powierzchni tkanek gospodarza jak i elementów sztucznych używanych w trakcie procedur medycznych np. kaniul. Dodatkowo biofilm zapewnia drożdżakom częściową ochronę przed szeregiem związków przeciwgrzybiczych. Intensywny rozwój biofilmu wiąże się ze znaczną konsumpcją tlenu przez *C. albicans* co skutkuje powstaniem środowiska hipoksyjnego, które może w znaczący sposób wpływać na odpowiedź komórek gospodarza.

Rozwój infekcji grzybiczej napędza migrację leukocytów. Najważniejszymi komórkami stanowiącymi pierwszą linię obrony przed infekcją grzybiczą są neutrofile. Komórki te wyposażone są w różne mechanizmy neutralizacji patogenów, wśród których najważniejsze to fagocytoza, degranulacja, generacja reaktywnych form tlenu, oraz unikalny mechanizm polegający na uwalnianiu zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilii (NETs). NETs składają się z włókien DNA udekorowanych czynnikami biobójczymi. Takie struktury mogą być skuteczne w usuwaniu patogenów charakteryzujących się dużymi rozmiarami komórek. Większość dotychczasowych badań nad odpowiedzią neutrofilii w infekcji grzybiczej koncentrowała się na odpowiedzi na izolowane czynniki wirulencji lub drożdżaki rosnące w formie planktonicznej. Jednak odpowiedź immunologiczna na tak złożoną strukturę jak biofilm jest bardziej skomplikowana a wyniki badań często sprzeczne. Biorąc pod uwagę istniejącą lukę w wiedzy dotyczącej możliwych ścieżek regulacji odpowiedzi neutrofilii przez strukturę biofilmu, niniejszy projekt ma na celu określenie wpływu specyficznego mikrośrodowiska biofilmu na obserwowaną odpowiedź neutrofilii. W celu weryfikacji wstępnych przypuszczeń, przeprowadzone zostaną szczegółowe analizy migracji i lokalizacji ludzkich neutrofilii w biofilmie *C. albicans* hodowanym w warunkach *in vitro*, na różnych etapach jego rozwoju. Następnie przeprowadzona zostanie analiza modulacji żywotności neutrofilii na poziomie molekularnym. Mając na uwadze, że biofilm to nie tylko zespół czynników wirulencji, ale także specyficzne środowisko, charakteryzujące się m.in. obniżonym stężeniem tlenu, druga część badań poświęcona będzie analizie indukcji odpowiedzi hipoksyjnej w ludzkich neutrofilach. Dynamiczna ewolucja *C. albicans* sprzyja powstawaniu szczepów opornych na większość leków przeciwgrzybiczych, dlatego pilnie potrzebne są nowe sposoby zapobiegania i leczenia. W związku z tym, w końcowym etapie badań rozważona zostanie możliwość regulacji odpowiedzi neutrofilii przez zastosowanie leków wpływających na szlak detekcji hipoksji.

Uzyskane wyniki mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia wpływu infekcji grzybiczej na modulację odpowiedzi neutrofilii oraz podkreślą potrzebę uwzględniania różnych strategii immunomodulacyjnych przy projektowaniu nowych terapii przeciwgrzybiczych.