

Wątroba, jako największy narząd wewnętrzny, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu funkcji metabolicznych i obrony immunologicznej w organizmie, wykonując ponad 500 różnych funkcji. Gdy dochodzi do zapalenia ogólnoustrojowego (posocznicy = sepsy), to w wątrobie patogeny (np. bakterie) są wychwytywane przez makrofagi wątrobowe. Dlatego niewydolność wątroby może prowadzić do śmierci z powodu infekcji lub utraty funkcji metabolicznych. Zapalenie może mieć dwojaki charakter: może być wywołane infekcją (np. bakteriami wnikałymi do organizmu) lub być reakcją na uszkodzenie. To ostatnie może być spowodowane urazem mechanicznym, odkładaniem się różnych cząsteczek lub nadmiernym przyjmowaniem leków lub alkoholu. Jest to szczególnie niebezpieczne, jeśli trwa długo i staje się przewlekłe. Zapalenie infekcyjne jest szczególnie niebezpieczne, gdy patogeny wnikają do układu krwionośnego, ponieważ wiele narządów może jednocześnie ulec zaburzeniom i przestać pracować. Tego typu zapalenie ogólnoustrojowe (sepsa) jest bardzo niebezpieczne i prowadzi do wysokiej śmiertelności. Dodatkowo, gdy u osoby z niewydolnością wątroby rozwija się sepsa, szanse na przeżycie są niskie. Z tego powodu ważne jest, aby badać przebieg zapalenia w obu przypadkach, tj. przewlekłym uszkodzeniu wątroby i sepsie, poszukując nowych celów terapeutycznych.

Neutrofile to jeden z typów białych krwinek (leukocytów), który odgrywa istotną rolę w obu rodzajach zapalenia. Choć mają one zdolność eliminowania patogenów i wspomagają proces gojenia, przyczyniają się również do uszkodzenia tkanek i niewydolności narządów, jeśli są nadmiernie aktywowane i/lub zbyt długo obecne. Neutrofile uwalniają struktury zwane zewnątrzkomórkowymi sieciami neutrofilowymi (NETs), które zatrzymują i pomagają eliminować patogeny. NETy powstają podczas obu rodzajów zapalenia, nie są jednak usuwane w odpowiednim czasie podczas sepsy, a ich powstawanie w przypadku uszkodzenia sterylnego nie jest w pełni zrozumiałe (brak patogenów). Skutkiem ubocznym ich tworzenia jest uszkodzenie tkanek, włóknienie wątroby oraz zaostrzenie stanów zapalnych. Co więcej, rozumiemy obecnie, że neutrofile to heterogenna (zróżnicowana) grupa komórek, które w trakcie swojego życia posiadają na powierzchni unikatowe cząsteczki. Jednym z ich typów są receptory Siglec (Siglec-E i Siglec-F), a nasze wstępne dane sugerują, że neutrofile z odmiennymi wzorami tych receptorów biorą udział w różnych aktywnościach neutrofili, w tym w tworzeniu NET.

Celem projektu jest zbadanie i scharakteryzowanie różnych populacji (grup) neutrofili w oparciu o cząsteczki Siglec oraz ich zdolności do tworzenia i usuwania NET. Badania będą wymagały zastosowania mysich modeli chorób (przewlekłego uszkodzenia wątroby i sepsy), a neutrofile, NET i inne komórki będą badane z zastosowaniem najnowszych technik, takich jak mikroskopia *in vivo*, proteomika i metabolomika. Główne wyniki zostaną następnie zweryfikowane na próbkach krwi ludzi. Projekt ma również na celu zidentyfikowanie celów dla opracowania specyficznych strategii terapeutycznych, które mogą pomóc w przyszłości w leczeniu przewlekłego uszkodzenia wątroby, jej włóknienia i sepsy.