

Grzyby z rodzaju *Candida albicans* są patogenem oportunistycznym bytującym na skórze i błonach śluzowych człowieka. Wraz ze spadkiem sprawności układu odpornościowego drożdżaki rozpoczynają inwazję w głąb tkanek gospodarza powodując trudne do leczenia i niezwykle niebezpieczne infekcje układowe zwane kandydozami. *C. albicans* wykorzystuje szereg mechanizmów, zwanych czynnikami wirulencji, ułatwiających rozprzestrzenianie po organizmie gospodarza. Czynniki te, takie jak zdolność zmiany formy morfologicznej z komórkowej na filamentną, produkcja białek proteolitycznych (Sap) czy zdolność formowania zwartych struktur – biofilmów, a także uwalnianie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (EVs), z jednej strony ułatwia kolonizację, z drugiej jednak strony stanowi silny czynnik prozapalny, aktywujący reakcję ze strony układu odpornościowego gospodarza.

Reakcja układu odpornościowego jest wieloetapowa, jednak najważniejszymi komórkami biorącymi udział w zwalczaniu drożdżaka są neutrofile. Te krótko żyjące komórki wyposażone są w szereg mechanizmów przystosowanych do zwalczania mikroorganizmów chorobotwórczych. Do najważniejszych należy zaliczyć zdolność pochłaniania komórek intruza na drodze fagocytozy co prowadzi do zabijania wewnątrz neutrofili, a także uwalnianie zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (NETs), czyli sieci zbudowanych z DNA oraz białek o właściwościach biobójczych. Sieci NETs dzięki swojej strukturze efektywnie wylapują komórki intruza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i ograniczają jego rozprzestrzenianie. Mechanizm wyboru konkretnej ścieżki odpowiedzi neutrofili na zagrożenie wciąż pozostaje nieznany, przez co nie jest możliwe wskazanie warunków w jakich mikroorganizmy zostaną fagocytowane, a w jakich dojdzie do uwolnienia sieci NETs. Ścieżka aktywacji mechanizmów odpowiedzi neutrofili na kontakt z drożdżakiem *C. albicans* jest bardzo złożona i nie została do końca poznana. W różnych warunkach dochodzi do fagocytozy komórek drożdżaka lub uwolnienia sieci NETs. Co ciekawe, wraz z rozwojem infekcji oraz biofilmu drożdżowego odpowiedź neutrofili słabnie, aż do całkowitego jej zatrzymania. Badania prowadzone na etapie przygotowawczym projektu wykazały, iż neutrofile aktywnie pochłaniają proteazę Sap6 uwalnianą przez drożdżaka w wyniku czego dochodzi do wzrostu jej stężenia wewnątrz komórki, co skutkuje proteolitycznym uszkodzeniem mechanizmów odpowiedzi neutrofili, w tym produkcji reaktywnych form tlenu, a także szlaku netozy. Ponadto, w wyniku działania proteazy dochodzi do aktywacji programowanej śmierci komórki – apoptozy. Mechanizm ten, nazwany „mechanizmem konia trojańskiego” wydaje się jedną ze strategii obrony *C. albicans* przed układem odpornościowym. Dlatego celem niniejszego projektu jest dokładna analiza mechanizmu internalizacji proteazy Sap6, udziału receptorów powierzchniowych neutrofili, jej przechowywania oraz przemieszczania wewnątrz komórki, a także wskazanie potencjalnych zewnątrzkomórkowych celów, które w wyniku aktywności proteolitycznej mogą ulec degradacji, a tym samym upośledzić mechanizmy obronne. Ponadto, rozważona zostanie rola pęcherzyków zewnątrzkomórkowych drożdżaka w transporcie Sap6. Dotychczasowe badania wykazały obecność Sap6 oraz innych białek drożdżaka wewnątrz lub na powierzchni EVs, a także właściwości chemoatrakcyjne względem neutrofili, zatem zasadnym pozostaje pytanie, czy w wyniku fuzji pęcherzyków i neutrofili może dochodzić do akumulacji Sap6, a pęcherzyki mogą stanowić swego rodzaju „strzykawki molekularne”. Ostatnie zagadnienie rozważane w projekcie dotyczy uniwersalności „mechanizmu konia trojańskiego”. Na tym etapie uzyskana zostanie odpowiedź na pytanie, czy odkryty mechanizm deaktywacji neutrofil jest zarezerwowany jedynie dla Sap6, czy też inne proteazy drożdżowe (Sap Yps), ale także pochodzące z innych organizmów mogą wykorzystywać internalizację do dezaktywacji komórek obronnych.

Uzyskane wyniki pozwolą zrozumieć nowo odkryty mechanizm obronny drożdżaków, a także wskażą potencjalne cele terapeutyczne zwiększające skuteczność terapii infekcji *C. albicans*.