

Zakażenia okołoporodowe (czyli takie, do których dochodzi tuż przed, w czasie lub tuż po porodzie) stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia noworodków. Wysokie ryzyko takich zakażeń związane jest przede wszystkim z niedojrzałością układu odpornościowego. Dzieci urodzone przedwcześnie, o niskiej wadze są szczególnie narażone na infekcje z powodu niepełnego rozwoju różnych narządów (przede wszystkim w układzie oddechowym i pokarmowym), kłopotów z utrzymaniem odpowiedniej temperatury ciała, stosowania skomplikowanych zabiegów medycznych czy braku przeciwciał, które dopiero w ostatnim okresie prawidłowej ciąży dostarczane są przez łożysko. Organizm noworodka, zwłaszcza wcześniaka, „nie umie” wytworzyć odpowiednio licznych i skutecznych w walce z drobnoustrojami (jak chorobotwórcze bakterie, grzyby, wirusy, popularnie zwane „zarazkami”) przeciwciał. Dlatego, w tym okresie życia szczególną rolę w ochronie przed zakażeniami odgrywają czynniki tak zwanej odporności wrodzonej, które w przeciwieństwie do czynników odporności nabytej, już w chwili przyjścia dziecka na świat są gotowe do działania. Szczególną rolę mogą tu odgrywać słabo jeszcze poznane białka zwane fikolinami (fikolina-1, -2 i -3) - występujące w surowicy (ale też w innych płynach ustrojowych) cząsteczki o złożonej strukturze, przypominające kształtem bukiet kwiatów, zdolne do rozpoznania zagrożenia ze strony drobnoustrojów i przyczyniające się do eliminacji tego zagrożenia. Może ona nastąpić dzięki bezpośredniemu niszczeniu np. komórki bakterii przez uszkodzenie jej struktur zewnętrznych. Jest to możliwe po uruchomieniu tak zwanej kaskady dopełniacza, skomplikowanego systemu białek krążących w krwi i aktywowanych właśnie w obliczu zakażenia. Drugi sposób polega na opsonizacji (czyli opłaszczeniu) obcej komórki („zarazka”), ułatwiającej odpowiednim komórkom odpornościowym jej fagocytozę („pożarcie”) i unieszkodliwienie. Tak więc fikoliny spełniają podobną rolę jak przeciwciała, lecz w przeciwieństwie do nich, są „gotowe do akcji” już u noworodka a ich swoistość (czyli zdolność do rozpoznania „obcego”) jest szeroka.

Realizując nasz poprzedni projekt, badaliśmy grupę ponad 1800 polskich noworodków (w tym ponad 300 wcześniaków). Wykazaliśmy między innymi, że ważną rolę w odporności w pierwszym okresie życia człowieka (zwłaszcza urodzonego przedwcześnie) może odgrywać fikolina-2. Jej niskie stężenie w krwi związane było ryzykiem wcześniactwa, niskiej wagi urodzeniowej i wystąpienia zakażeń okołoporodowych. Choć stężenie białka w dużym stopniu zależy od zmienności (polimorfizmów) genu *FCN2*, odpowiedzialnego za wytwarzanie fikoliny-2, nie udało się do tej pory znaleźć powiązania tej zmienności z opisanymi wyżej problemami. Warto podkreślić, że - jak udowodnili inni badacze - fikolina-2 może rozpoznawać szereg groźnych dla noworodka patogenów, takich jak paciorkowce czy gronkowce, w tym np. *Streptococcus agalactiae* (bakterie będące częstą przyczyną śmiertelnej sepsy, zapalenia płuc i opon mózgowych). Dlatego też, planujemy podjąć się poszukiwania niezidentyfikowanych dotąd polimorfizmów genu *FCN2*, wpływających na stężenie i aktywność fikoliny-2 i ocenić ich wpływ na ryzyko ciężkich zakażeń u wcześniaków. Trzeba dodać, że oprócz genotypu, na ilość wytwarzanego w organizmie białka (np. fikoliny-2) mogą mieć wpływ również tzw. mechanizmy epigenetyczne (niezależne bezpośrednio od sekwencji genu kodującego dane białko), w tym cząsteczki określane jako mikroRNA (miRNA). W trakcie choroby, ekspresja niektórych z tych cząsteczek może ulegać istotnym zmianom, co może prowadzić do zmiany stężeń regulowanych przez nie białek. Dlatego planujemy zbadać czy profil miRNA u wcześniaków o nietypowych dla danego genotypu *FCN2* stężeniach fikolin-2 wpływa na ryzyko ciężkich, zagrażających życiu zakażeń w pierwszych dobach życia. Chcielibyśmy również wyselekcjonować cząsteczki miRNA wpływające na syntezę fikoliny-2, a także zidentyfikować (i określić ich częstość) polimorfizmy genów dla tych cząsteczek. Należy wspomnieć, że planowane badania będą całkowicie nieinwazyjne - nie będą wymagały np. pobierania krwi od dzieci, a tylko kilku kropli krwi pępowinowej (pozyskanej po oddzieleniu pępowiny). W ramach projektu planujemy także zbadać oddziaływanie fikoliny-2 z drobnoustrojami (bakteriami, grzybami)

wyizolowanymi z przypadków zakażeń wcześniaków. Realizacja projektu może przyczynić się nie tylko do pogłębienia wiedzy o znaczeniu fikoliny-2 w odporności noworodków, ale również zweryfikować jej rolę jako potencjalnego biomarkera (wskaźnika) sepsy/zakażenia. Może również wyznaczyć dalsze kierunki badań w kierunku ewentualnego zastosowania fikoliny-2 w leczeniu. Prowadzenie badań w tym kierunku jest niezmiernie istotne biorąc pod uwagę narastającą lekooporność wielu mikroorganizmów chorobotwórczych.