

Nr rejestracyjny: 2015/18/M/NZ6/00334; Kierownik projektu: dr Marcin Sebastian Okrój

Projekt ma na celu zbadanie wpływu mutacji w białku C2 tworzącym jedną z dróg układu dopełniacza, na powstawanie chorób autoimmunologicznych. Dopełniacz to element systemu odporności nieswoistej, który broni nas przed różnymi patogenami. W obliczu wielu dobrodziejstw układu dopełniacza dla ogólnego zdrowia i homeostazy organizmu należy również wspomnieć o możliwości wywoływania chorób autoimmunologicznych czyli takich, w przebiegu których układ odpornościowy atakuje własne tkanki i narządy. Dzieje się tak w przypadku, gdy elementy układu dopełniacza (składający się z ponad 30 białek) podlegają mutacjom powodującym zmianę aktywności którejś ze składowych. Dotychczas najlepiej scharakteryzowano choroby autoimmunologiczne wywoływane poprzez wadliwą regulację tzw. drogi alternatywnej dopełniacza - do tej grupy należą przykładowo choroby nerek t.j. glomerulopatia prowadząca ostatecznie do zniszczenia tego narządu czy toczy układowy lub degeneracja siatkówki oka.

Z powodu skomplikowanych metod badania nad układem dopełniacza następująca liczba problemów gdyż jest konieczne jest uchwycenie stanu przejściowego, w którym kilka białek tworzy nietrwale kompleksy enzymatyczne. Tym niemniej kompleksy takie stanowią o sile aktywacji całego układu i poznanie ich funkcji jest kluczowe dla zrozumienia etiologii wielu chorób. Wspomniane białko C2 układu dopełniacza tworzy jeden z takich kompleksów, którego rola w procesach autoimmunologicznych jest bardzo słabo poznana. Dlatego niniejszy projekt zakłada zbadanie występowania mutacji w białku C2 wśród pacjentów cierpiących na różne schorzenia natury autoimmunologicznej. Wstępna analiza funkcji pozwoli na wyodrębnienie pacjentów, w których osoczu powstaje kompleks enzymatyczny z udziałem białka C2 o ponadnormatywnej aktywności a następnie na podstawie sekwencjonowania ich DNA będzie możliwe wyprodukowanie tak zmutowanych białek w celu ich dalszej analizy. Kolejnym pomysłem jest sprawdzenie, czy możliwe jest wykorzystanie hiperaktywnej wersji białka C2 do wspomagania leczenia niektórych nowotworów (np. białaczek). Terapia białaczek składa się z przeciwciał rozpoznających antygeny powierzchniowe komórek nowotworowych. Przeciwciała takie po związaniu się do powierzchni aktywują układ dopełniacza, który w następstwie zabija komórki docelowe. Jednym z mechanizmów obrony komórek nowotworowych przez immunoterapię jest produkcja inhibitorów układu dopełniacza, które destabilizują kompleks białka C2. Jeśli uda się wyodrębnić białko C2 zmutowane w ten sposób, aby nie było podatne na działania inhibitorów układu dopełniacza i jednocześnie nie zachowało wszystkie pozostałe funkcje i tak skonstruowane białko podane razem z przeciwciałami przeciwbiałaczkowymi, istnieje szansa na znacznie lepszy w leczeniu tego typu nowotworów.