

Projekt ma na celu zbadanie charakteru różnych wersji zmutowanej formy białka C2, a następnie wybrać te o najlepszym działaniu i zbadać jego zastosowanie jako czynnika wspomagającego efekt terapeutycznych przeciwciał anty nowotworowych. Białko w formie niezmutowanej stanowi element układu dopełniacza, który należy do systemu odporności nieswoistej, który broni nas przed różnorodnymi patogenami. W obliczu wielu dobrodziejstw układu dopełniacza dla ogólnie pojętego 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 (składającego się z ponad 30 białek) podlegają mutacjom powodującym wzmożoną aktywność którejś ze składowych. Dotychczas najlepiej scharakteryzowano choroby autoimmunologiczne wywoływane poprzez wadliwą regulację tzw. drogi alternatywnej dopełniacza - do tej grupy należą przykładowo choroby nerek. Wspomniane białko C2 układu dopełniacza tworzy jeden z takich kompleksów tzw. drogi klasycznej dopełniacza, a jego rola w procesach autoimmunologicznych jest bardzo słabo poznana. Aktywacja układu dopełniacza stanowi istotny element działania przeciwciał anti-CD20, będących standardem w leczeniu pacjentów chorujących na niektóre typy białaczek oraz chłoniaków. Przeciwciała takie po związaniu się do powierzchni komórki aktywują układ dopełniacza, który w następstwie zabija komórki docelowe. Jednym z mechanizmów obrony komórek nowotworowych przed immunoterapią jest produkcja inhibitorów układu dopełniacza, które destabilizują kompleks białka C2. Pomimo powstania kilku generacji nowych, ulepszonych przeciwciał znaczna część pacjentów nie odpowiada na leczenie lub po pewnym czasie wykształca na nie oporność. W badaniach wstępnych naszego projektu przeanalizowaliśmy białka ścieżki alternatywnej posiadające różne mutacje naturalnie występujące u ludzi i pokazaliśmy, że są one w stanie polepszyć efekty terapeutyczny przeciwciał anti-CD20. Mutacje te warunkowały niewrażliwość na działanie białek o charakterze hamującym (inhibitory). Następnie przenieśliśmy niektóre z tych mutacji do białka analogicznego, jakim jest C2, a otrzymane białka przetestowaliśmy jako czynnik wspomagający działanie przeciwciał anti-CD20. W proponowanym przez nas projekcie planujemy stworzyć panel białek C2 posiadających wielokrotne mutacje będące kombinacją tych o najlepszym działaniu. Chcielibyśmy przeanalizować je jako suplement przeciwciał anti-CD20 na różnych komórkach chłoniaka. Następnie przeprowadzając test z użyciem poszczególnych inhibitorów zbadać charakter każdego z otrzymanych, zmutowanych białek C2. To pozwoli wybrać nam jedno białko o najwyższej aktywności i oporności na wszystkie celujące w nie inhibitory, obecne na powierzchni komórek nowotworowych, a następnie przetestować jego działanie jako suplementu terapii przeciwciałami anti-CD20 w modelu zwierzęcym po iniekcji ludzkich komórek chłoniaka.