

Projekt skupia się na mutacjach w układzie dopełniacza. Celem projektu jest pokazanie zastosowania znanych mutantów białek układu dopełniacza oraz analizę wpływu nowo zidentyfikowanych mutacji na powstawanie chorób autoimmunologicznych. Dopełniacz to element 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 t.j. glomerulopatia prowadząca ostatecznie do zniszczenia tego narządu czy toczeń układowy lub degeneracja płamki żółtej siatkówki oka. Z powodu skomplikowanych metod badania nad układem dopełniacza nastroczają wielu problemów gdyż często konieczne jest uchwycenie stanu przejściowego, w którym kilka białek tworzy nietrwałe kompleksy enzymatyczne. Tym niemniej kompleksy takie stanowią o sile aktywacji całego układu i poznanie ich funkcji jest kluczowe dla zrozumienia etiologii wielu chorób. Czynniki B układu dopełniacza tworzy jeden z takich kompleksów, a mutacje w nim zidentyfikowane stanowią czynnik chorobotwórczy różnych schorzeń autoimmunologicznych. Opisany projekt pokazuje nowatorskie zastosowanie czynnika B posiadającego jedną ze znanych mutacji jako standardu umożliwiającego wiarygodną diagnostykę kłębuszkowego zapalenia nerek. Interesujący jest fakt, że w danych literaturowych brak jest jakichkolwiek informacji o mutacji w białku o analogicznej funkcji – C2, stanowiącym kluczowy element enzymatyczny innej z dróg aktywacji dopełniacza. Dlatego niniejszy projekt zakłada również 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 wspomaganie 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 zachowało wszystkie pozostałe funkcje i tak skonstruowane białko podać razem z przeciwciałami przeciwbiałczkowymi, istnieje szansa na znacznie postępy w leczeniu tego typu nowotworów.