

Zespół Wiskotta-Aldricha to związana z chromosomem X rzadko występująca w populacji choroba genetyczna. Jest to pierwotny niedobór odporności, co oznacza, że układ immunologiczny u pacjentów nie funkcjonuje prawidłowo, zatem pacjenci cierpią z powodu nawracających infekcji, egzemy oraz podwyższonego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych czy chorób o podłożu autoimmunologicznym. Zespół Wiskotta-Aldricha spowodowany jest mutacją w genie *WAS*. Gen ten znajduje się na chromosomie X, dlatego też w dużej mierze to właśnie chłopcy są obciążeni tym schorzeniem. Niezdiagnozowanie choroby w odpowiednim czasie prowadzi do śmierci pacjenta w wieku zaledwie kilku lat.

Gen *WAS* koduje białko WASP, którego występowanie ogranicza się wyłącznie do komórek krwiotwórczych (poza krwinkami czerwonymi), gdzie występuje w strukturach aktywnych związanych z błoną komórkową (ang. cortical actin patches). Struktury te są niezwykle ważne dla prawidłowego funkcjonowania cytoszkieletu. Białko WASP bierze udział w aktywacji polimeryzacji rozgałęzionych włókien aktywnych, które pomagają w organizacji przestrzennej cytoszkieletu, potrzebnego do transportu wewnątrzkomórkowego oraz podziału komórki. W drożdżach piekarskich podobną rolę pełni białko Las17, odpowiednik ludzkiego WASP. Wyniki jakie otrzymaliśmy w naszym laboratorium, wskazują na występowanie Las17 nie tylko w strukturach aktywnych związanych z błoną komórkową ale także w jąderku. Co więcej, w komórkach drożdżowych pozbawionych białka Las17 jąderko nie funkcjonuje prawidłowo. W trakcie naszych badań obserwowaliśmy liczne anomalie jąderkowe; zmiany morfologii jąderka, anomalie podziałowe, a także wysoką częstość fragmentacji tego organelum. Wcześniejsze badania wskazują na to, że ludzkie białko WASP może komplementować cytoplazmatyczne funkcje Las17 w drożdżach. Zadaliśmy sobie pytanie, czy WASP jest również w stanie komplementować funkcje jakie Las17 pełni w jąderku? Chcemy odkryć jakie czynniki wpływają na lokalizację Las17 w jąderku, jaką molekularną funkcję tam pełni oraz która z domen tego białka odpowiada za jego funkcję w jąderku. Ponadto, planujemy ustalić, czy mutacje w genie *WAS* mogą prowadzić do aberracji jąderkowych w komórkach ludzkich. W tym celu zbadamy morfologię jąderka w liniach komórkowych pochodzących od pacjentów z zespołem Wiskotta-Aldricha.

Realizacja tego projektu pomoże odkryć nieznaną wcześniej rolę drożdżowego białka Las17 i ludzkiego białka WASP w organizacji jąderka oraz podczas jego podziałów, w analizowanych komórkach. Uzyskane wyniki nie tylko pogłębią naszą wiedzę na temat funkcji Las17, WASP oraz innych czynników aktywujących polimeryzację aktyny podczas organizacji przestrzennej cytoszkieletu, a prawdopodobnie również jąderka, ale przybliżą nas także do poznania etiologii zespołu Wiskotta-Aldricha. Mamy nadzieję, że wyniki uzyskane w trakcie tego projektu, przyczynią się do powstania skuteczniejszej terapii dla pacjentów z zespołem Wiskotta-Aldricha, co poprawi jakość ich życia.