

# **Innowacyjne odczynniki do diagnostyki grup krwi. Badanie właściwości mysich przeciwciał IgG3 oraz IgM wywołujących hemaglutynację.**

Tomasz Klaus

## **Streszczenie pracy doktorskiej**

Przeciwciała IgM pełnią kluczową rolę w humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Cząsteczki te ze względu na swoje właściwości stały się także przedmiotem zainteresowania przemysłu biotechnologicznego. Przeciwciała IgM rozpoznające antygeny powierzchniowe czerwonych krwinek wywołują hemaglutynację. Reakcja ta polega na zlepianiu krwinek w agregaty i pozwala szybko ocenić obecność danego antygeny na krwinkach. Dzięki swoim właściwościom przeciwciała IgM są szeroko wykorzystywane w diagnostyce grup krwi. Ponadto ze względu na wysoki potencjał cytotoksyczny postrzega się je również jako bioterapeutyki nowej generacji, które w przyszłości mogą zostać użyte m.in. w leczeniu nowotworów.

Przeciwciała IgM są oligomerami o masie cząsteczkowej sięgającej 1 MDa z bogatą glikozylacją i dziesiątkami mostków disiarczkowych. Złożona budowa sprawia, że przeciwciała IgM są niestabilne, szybko tracą aktywność i trudno je produkować. Cechy te w konsekwencji negatywnie wpływają na jakość odczynników diagnostycznych opartych na przeciwciałach IgM.

W swojej pracy doktorskiej badałem przyczyny niestabilności przeciwciał IgM oraz starałem się opracować odczynniki diagnostyczne o poprawionej trwałości. Moje badania dotyczyły **mysich przeciwciał monoklonalnych**, które są powszechnie wykorzystywane do oznaczania antygenów układu grupowego ABO.

Jednym z najważniejszych osiągnięć mojej pracy było **scharakteryzowanie nieznanego dotychczas sposobu degradacji mysich przeciwciał IgM** polegającego na nieenzymatycznej proteolizie. Na podstawie otrzymanych wyników zaprojektowałem i uzyskałem zmutowane przeciwciała IgM, które nie ulegały opisanej przeze mnie fragmentacji i cechowały się zwiększoną stabilnością.

Ponadto nasz zespół nieoczekiwanie uzyskał **aglutynujące mysie przeciwciała IgG3**. Przeprowadzone przeze mnie analizy wykazały, że są one znacznie stabilniejsze niż przeciwciała IgM i mogą stać się atrakcyjną alternatywą dla stosowanych obecnie odczynników diagnostycznych do oznaczania grup krwi.

Przeciwciała IgG były dotychczas postrzegane jako zbyt małe, by móc jednocześnie związać antygeny na dwóch czerwonych krwinkach i wywołać hemaglutynację. W swojej pracy wykazałem jednak, że przeciwciała IgG3, jako jedyne spośród czterech podklas mysich IgG, wywołują hemaglutynację w bardzo niskich stężeniach. To odkrycie zachęciło mnie do próby wyjaśnienia mechanizmu hemaglutynacji zależnej od IgG3. **Zbadałem wpływ poszczególnych domen mysich przeciwciał IgG3 na ich zdolność do hemaglutynacji, oligomeryzacji i wiązania poliwalentnych antygenów z wysokim powinowactwem.**

Uzyskane w ramach pracy zmutowane przeciwciała IgM oraz przeciwciała IgG3 są dwoma rodzajami innowacyjnych odczynników diagnostycznych o poprawionej stabilności.

13 -05- 2019

Tomasz Klaus