

Epitopy endolizyn pneumokokowych i ich rola w tworzeniu odpowiedzi odpornościowej na te enzymy

W mojej pracy badałem możliwość poprawy działania endolizyn Cpl-1 i Pal w warunkach *in vivo*. Stwierdziłem, że obie te endolizyny indukują normalny, oczekiwany profil ekspresji przeciwciał specyficznych klasy IgG, nie zaobserwowałem żadnych innych oddziaływań potencjalnie negatywnych dla ludzkiego zdrowia. W toku swojej pracy opracowałem nową metodę wykorzystującą barwniki fluorescencyjne DNA do badania bakteriolytycznej aktywności endolizyn i ich wariantów, także w warunkach jakie występują w próbach biologicznych badanych *ex vivo*. Ta metoda skupia się na określaniu zdolności białka do niszczenia całych bakterii. Wraz z metodą dostarczyłem także matematyczną charakterystykę wyników pozwalającą na bezpośrednie porównanie aktywności obu endolizyn i ich wariantów w różnych warunkach lub stężeniach. Następnie w białkach Cpl-1 i Pal określiłem aminokwasy wchodzące w interakcję ze specyficznymi do nich przeciwciałami IgG. Na podstawie tej wiedzy zaproponowałem warianty tych endolizyn o potencjalnie obniżonej reaktywności immunologicznej. Wszystkie z tych wariantów okazały się wzbudzać niemal normalny poziom przeciwciał IgG *in vivo*, ale jednocześnie były rozpoznawane znacznie słabiej niż przeciwciała, które wzbudziła dzika forma endolizyn, pięć z tych wariantów było rozpoznawane znacząco słabiej. Wszystkie z zaproponowanych przeze mnie wariantów wykazywały aktywność bakteriolytyczną, pięć z nich niższą, dwa z nich podobną, a jeden (Pal v3) wyższą w porównaniu do naturalnych endolizyn. Co więcej, dwa warianty endolizyny Pal (Pal v3 i Pal v9) wykazały brak wrażliwości na neutralizację przez przeciwciała specyficzne do dzikiej formy Pal i zachowały pełną aktywność bakteriolytyczną.

Dlatego jako rezultat mojej pracy proponuję wariant Pal v3 jako nową endolizynę o szczególnym potencjale terapeutycznym, posiadającą zwiększoną aktywność bakteriolytyczną,

a jednocześnie obniżoną wrażliwość na neutralizację przez specyficzne przeciwciała indukowane przez dziką formę Pal.