

Ciąża dla organizmu kobiety jest niezwykłym okresem stanu immunologicznej tolerancji, w którym występuje umiarkowana ogólnoustrojowa immunosupresja. Zakażenia wirusowe występujące w trakcie ciąży mogą więc stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia, zarówno kobiety ciężarnej, jak również płodu. Główną przyczyną przedporodowych zakażeń wirusowych jest ludzki wirus cytomegalii (cytomegalovirus, CMV), wykrywany w krajach rozwiniętych u 0.64% żywo urodzonych noworodków. Częstość transmisji wertykalnej w pierwotnym zakażeniu CMV u kobiet ciężarnych wynosi 32.3% (14.2%-52.4%) i jest wyższa w porównaniu do zakażenia wtórnego występującego w około 1.4% przypadków (1.1%-1.7%). Około 11.0% noworodków z zakażeniem wrodzonym ma wykrywane objawy, najczęściej uszkodzenia centralnego układu nerwowego, utratę słuchu, uszkodzenie wzroku i/lub zaburzenia neurologiczne. Warto podkreślić, że dzieci urodzone z objawami wywołanymi przez CMV wykazują szeroki zakres specjalnych potrzeb i często wymagają ogromnej ingerencji ze strony dostawców usług medycznych, a także w poważnych przypadkach, całodobowej opieki przez całe życie.

Wrodzony układ odpornościowy stanowi pierwszą linię obrony organizmu przeciwko inwazji mikroorganizmów uruchamianą w następstwie rozpoznania wzorców molekularnych związanych z patogenami (pattern associated molecular patterns, PAMPs). Głównymi receptorami rozpoznającymi wzorce molekularne (pattern recognition receptors, PRRs), zaangażowanymi w identyfikację wirusowego kwasu nukleinowego na etapie replikacji są receptory RIG-I-podobne (RIG-I-like receptors, RLRs), wykazujące ekspresję we wszystkich komórkach. Dotychczas zidentyfikowano trzech przedstawicieli rodziny RLR: RIG-I (retinoic acid-inducible gene-1), MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) i LGP2 (laboratory of genetics and physiology 2). Receptory RIG-I i MDA5 rozpoznają wirusowy RNA prowadząc do produkcji interferonów typu I i typu III, oraz cytokin prozapalnych, podczas gdy postuluje się, że LGP2 stanowi regulator odpowiedzi przeciwwirusowej uruchamianej za pośrednictwem RIG-I i MDA5.

Brak jest badań w związku z prawdopodobnym wpływem zakażenia wirusem cytomegalii na ekspresję RLR w łożysku. W ramach realizacji proponowanego projektu weryfikacji będzie podlegała następująca hipoteza badawcza: RLRs zaangażowane w rozpoznanie dsRNA CMV i aktywację wrodzonej odpowiedzi przeciwwirusowej w łożysku. Kilka kluczowych kwestii będzie rozpatrywane, wliczając badania ekspresji genów kodujących RLR na poziomie mRNA i na poziomie białka, rolę LGP2 w regulacji szlaku sygnałowego RIG-I/MDA5, produkcji cytokin i chemokin prozapalnych, w tym molekularne podstawy produkcji IFN typu I.

Wyniki proponowanego projektu przyczynią się do istotnej poprawy pojmowania roli RLR w aktywacji wrodzonej odpowiedzi komórek łożyska i poszerzą aktualną wiedzę na temat patogenetycznego mechanizmu oddziaływania komórek łożyska z CMV. Wnioski projektu będą mogły także stanowić punkt wyjścia do dalszych badań związanych z rozwojem medycyny kwasów nukleinowych (syntetycznych analogów RNA), które mogłyby indukować efektywną odpowiedź przeciwwirusową w łożysku i ograniczać transmisję zakażenia wewnątrzmacicznych. Rozwój wiedzy w kwestii rozpoznania przez PRR inwazji patogenów w łożysku jest bardzo ważny, biorąc pod uwagę brak efektywnej i skutecznej szczepionki oraz ograniczenia stosowania terapii przeciwwirusowej u kobiet ciężarnych i noworodków. Ponadto, nasze zrozumienie mechanizmu molekularnego odpowiedzi przeciwwirusowej uruchamianej za pośrednictwem RLR niewątpliwie ujawni dodatkowe, nieodkryte czynniki regulujące odpowiedź przeciwwirusową *in vivo*, niuanse specyficzne dla wirusa, oraz pomoże nam określić nowe role RLR w innych procesach komórkowych.