

Interferony (IFN) są rodziną cytokin składającą się z trzech grup. Do typu I należą IFN β , κ , ω , ϵ i 13 podtypów IFN α . Typ II zawiera jedynie IFN γ , natomiast typ III składa się z IFN λ 1, λ 2, λ 3 i niedawno odkrytego λ 4. Interferony są produkowane i uwalniane przez komórki, w odpowiedzi na wniknięcie doń patogenów (takich jak wirusy, bakterie czy pasożyty), czy obecność komórek nowotworowych. Uwolnienie interferonów z zakażonej komórki powoduje wywołanie w sąsiadujących komórkach stanu podwyższonej ochrony przed inwazją wirusów (tzw. *anti-viral state*). IFN są częścią nieswoistej odpowiedzi zaangażowanej w zwalczanie i kontrolowanie rozprzestrzeniania się infekcji wirusowych zanim pojawi się odpowiedź adaptacyjna. Niemniej jednak, w toku ewolucji wiele wirusów rozwinęło strategie umożliwiające częściowe unikanie odpowiedzi gospodarza. Na szczęście nasza odporność ewoluuje równoległe z nimi.

Poprzez wiązanie się do swoich specyficznych receptorów interferony typu I indukują aktywację białek z rodziny STAT (ang. *signal transducer and activator of transcription*), które z kolei stymulują ekspresję dużej grupy genów nazwanych ISGs (ang. *interferon stimulated genes*). Dotychczas sądzono, że istnieje tylko jeden szlak sygnałowy zwany kanonicznym. W szlaku tym, w odpowiedzi na interferon fosforylacji ulegają białka STAT1 i STAT2, tworzące wraz z czynnikiem IRF9 kompleks ISGF3 (ang. *IFN-stimulated gene factor 3*), rozpoznający specyficzne sekwencje w promotorach ISGs, tzw. ISRE (ang. *interferon stimulated response element*). Aktywacja szlaku jest niezwykle szybka, zachodzi już w kilka minut po stymulacji interferonem i prowadzi do ekspresji ponad 300 ISGs, z których większość ma funkcje przeciwwirusowe. Szlak kanoniczny przebiega w sposób bardzo dynamiczny, ale ma charakter przejściowy. Z tego powodu był on dotychczas uważany za podstawę walki organizmu z infekcjami wirusowymi. Zaobserwowano jednak, że pewna część ISGs ulega ekspresji nawet w 72h po stymulacji interferonem, co wyklucza zaangażowanie kompleksu ISGF3. Okazuje się, że w komórkach, równocześnie ze szlakiem kanonicznym, mogą funkcjonować także szlaki alternatywne. Są one oparte na różnorodnych kompleksach złożonych z białek wchodzących w skład ISGF3 i powstają w zależności od dostępności i statusu fosforylacji tych komponentów. Potrzeba obszernych badań, aby w pełni zrozumieć jak te kompleksy współdziałają ze sobą na płaszczyźnie aktywacji ekspresji poszczególnych ISGs i jaką dokładnie rolę odgrywają one we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. To pokazuje, że nieswoista odpowiedź immunologiczna jest dalece bardziej skomplikowanym systemem niż sądzono dotychczas.

Aby zgłębić złożoność tego systemu chcemy przeprowadzić eksperymenty z wykorzystaniem nowoczesnych, wysokoprzepustowych technik biologii molekularnej jakimi są: Sekwencjonowanie RNA Nowej Generacji (RNA-Seq) oraz Immunoprecypitacja Chromatyny połączona z sekwencjonowaniem (ChIP-Seq). Dzięki tym metodom określimy jak poszczególne kompleksy oddziałują z chromatyną i jaki ma to wpływ na aktywność konkretnych genów, w zależności od czasu ekspozycji na interferon. Ustalimy także czy istnieją geny, które są specyficznie rozpoznawane przez poszczególne kompleksy. Co więcej, wykonując tzw. *antiviral assay* sprawdzimy skuteczność alternatywnych kompleksów w walce z wirusami. Badania te rzucą światło na dotychczas niejasne zagadnienia, dotyczące nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, co w przyszłości może dać podwaliny pod powstanie nowych, skuteczniejszych leków przeciwwirusowych, a także zaowocować odkryciem biomarkerów służących monitorowaniu przebiegu infekcji wirusowych i ich leczeniu.