

Mitochondria to organella komórek eukariotycznych, w których pełnią bardzo liczne funkcje. Najważniejszą z nich jest oddychanie wewnątrzkomórkowe, w wyniku którego powstaje energia niezbędna do wielu procesów życiowych. Dzięki tej właściwości mitochondria są określane jako „fabryki energetyczne” komórki. Badania z ostatnich lat wykazały, że odgrywają one również ważną rolę w nieswoistych, czyli wrodzonych mechanizmach immunologicznych, odpowiedzialnych za walkę z wirusami. Funkcja odpornościowa mitochondriów wiąże się z obecnością na ich powierzchni białka MAVS, które jest kluczowym elementem kaskady zdarzeń prowadzącej do produkcji interferonów (IFN) typu I i cytokin prozapalnych. Substancje te zawiadują komórki układu odpornościowego o istniejącym zagrożeniu i pobudzają je do działania. Ważnym czynnikiem warunkującym powodzenie mechanizmów immunologicznych zależnych od mitochondriów jest ich morfologia. Od dawna wiadomo, że są to organella bardzo dynamiczne. Potrafią one zmieniać swój kształt, łączyć się i rozłączać, dzięki czemu komunikują się ze sobą oraz z innymi organellami, zapewniając prawidłowe funkcjonowanie komórki. Według najnowszych badań silnie wydłużone mitochondria wzmagają produkcję IFN typu I i cytokin prozapalnych na drodze zależnej od białka MAVS podczas obecności wirusa, natomiast krótkie, pofragmentowane mitochondria hamują ten proces. Dzieje się tak za sprawą zmian w oddziaływaniu mitochondriów z siateczką śródplazmatyczną, na której zlokalizowane jest inne białko biorące udział w odporności – STING. Połączenie się kwasu nukleinowego pochodzącego od wirusa ze specyficznymi wewnątrzkomórkowymi receptorami RIG-I oraz MDA-5, które następnie wiążą się z białkiem MAVS, rozpoczyna drogę do produkcji wspomnianych cytokin. Wydajność tego procesu znacznie wzrasta w momencie, gdy białko STING obecne na siateczce śródplazmatycznej oddziałuje z białkiem MAVS na mitochondriach. Jest to możliwe jedynie w przypadku wydłużonych mitochondriów, które mają wówczas okazję połączyć się z siateczką śródplazmatyczną i zwielokrotnić szansę powodzenia komórki w walce z wirusem.

Na drodze ewolucji wirusy wykształciły zdolność „ucieczki” przed układem odpornościowym gospodarza, również tym związanym z mitochondriami. Najnowsze badania wskazują, że wirusy zapalenia wątroby typu B i C (HBV i HCV) oraz wirus grypy typu A (IAV) powodują fragmentację mitochondriów w celu uniknięcia skutków powstania IFN typu I i cytokin prozapalnych. Do tej pory jednak, nie poznano wpływu zakażeń wywoływanych przez ortopokswirusy, w tym przez modelowego wirusa ektromelii (ospy myszy) na MAVS-zależne mechanizmy odporności w kontekście zmian morfologii mitochondriów, co jest celem niniejszych badań. Mysie komórki będą traktowane substancjami wpływającymi na morfologię mitochondriów: mdv1 spowoduje uzyskanie wydłużonych mitochondriów, CCCP doprowadzi do fragmentacji tych organelli. Dodatkowo komórki zostaną potraktowane poly(I:C), który będzie aktywował szlak MAVS-zależny imitując materiał genetyczny pochodzenia wirusowego. Następnie komórki będą zakażane wirusem ektromelii i poddawane dalszym badaniom. **(I)** W pierwszym etapie zostanie określone rozmieszczenie białka MAVS w komórkach oraz ich obecność na mitochondriach. **(II)** Następnie będzie zmierzona ilość tego białka oraz receptorów RIG-I oraz MDA-5, a także białka STING. **(III)** Kolejny krok posłuży do zbadania oddziaływania MAVS z białkami zaangażowanymi w zmianę morfologii mitochondriów, czyli odpowiedzialnych za ich wydłużanie i fragmentację, oraz z receptorami RIG-I i MDA-5 oraz białkiem STING. **(IV)** Następnie zostanie zmierzony poziom ekspresji genów IFN typu I. **(V)** Ostatni etap pozwoli na określenie poziomu IFN typu I i cytokin prozapalnych. Wszystkie wyżej opisane czynności posłużą do określenia wpływu zakażenia wirusem ektromelii na MAVS-zależne mechanizmy odporności przeciwwirusowej w kontekście zmian morfologii mitochondriów.

Ortopokswirusy odegrały ważną rolę w historii człowieka. Poza wirusem ektromelii, ta grupa wirusów zawiera cieszącego się złą sławą wirus ospy prawdziwej (VARV) oraz wirusa krowianki (VACV), wykorzystywanego jako szczepionka przeciwko VARV. Dzięki skutecznemu systemowi szczepień, obecnie nie odnotowuje się przypadków zachorowań na czarną ospę. Należy jednak mieć na uwadze, że wirus ospy prawdziwej nadal jest przechowywany w dwóch laboratoriach na świecie (Stany Zjednoczone, Rosja). Przypadkowe wydostanie się VARV do środowiska lub atak bioterrorystyczny z jego wykorzystaniem, stanowi realne zagrożenie dla populacji ludzkiej, która nie jest szczepiona od 1980 r. Ponadto obserwuje się w ostatnich latach wzrastającą liczbę zakażeń odzwierzęcych (zoonoz) innymi ortopokswirusami – wirusem ospy krowiej (CPXV) oraz wirusem ospy małpiej (MPXV) na kontynencie afrykańskim i w Stanach Zjednoczonych. Brak szczepień, zagrożenie atakiem terrorystycznym oraz zoonozy stanowią mocne argumenty dla zasadności prowadzenia badań nad immunobiologią ortopokswirusów, które w przyszłości mogą zaowocować powstaniem nowych terapii przeciwwirusowych.