

Obecnie na świecie żyje 170 milionów ludzi zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (z ang. hepatitis C virus - HCV). W 80% przypadków infekcja przyjmuje postać chroniczną, prowadząc do zwłóknienia wątroby a w efekcie do rozwinięcia raka wątrobokomórkowego. Intensywne badania prowadzone w ostatnich latach pozwoliły na dokładniejsze poznanie biologii wirusa HCV i w efekcie doprowadziły do odkrycia nowych, skutecznych terapii antywirusowych. Jednakże wygórowana cena leków, wysoki koszt hospitalizacji i wciąż niski współczynnik wykrywania zakażonych osób potwierdzają potrzebę opracowania skutecznej szczepionki profilaktycznej.

Największą przeszkodą w opracowaniu szczepionki przeciwko HCV jest wysoka zmienność wirusa, obecnie możemy wyróżnić 7 genotypów i co najmniej 67 subtypów wirusa. Najbardziej zmiennymi białkami wirusa HCV są glikoproteiny powierzchniowe – E1E2, które ze względu na swoje położenie na powierzchni cząsteczki wirusowej jest głównym celem dla przeciwciał neutralizujących wirusa.

Obecnie istnieje wiele zidentyfikowanych, konserwowanych epitopów glikoproteiny E2 zdolnych do indukowania odpowiedzi przeciwciał neutralizujących różne genotypy wirusa HCV. Wzbudzenie odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko nie jednemu lecz wielu silnie konserwowanym epitopom wydaje się być kluczowe w projektowaniu szczepionki przeciwko wirusowi HCV.

Jedną z metod używanych do wzbudzenia odpowiedzi immunologicznej przeciwko fragmentom białka jest ich ekspozycja na powierzchni cząsteczek wirusopodobnych (z ang. virus-like particles - VLPs), które ze względu na swoją silnie ustrukturyzowaną budowę są w stanie wzbudzać silną odpowiedź systemu odpornościowego. Jednym z najlepiej poznanych białek tworzących VLPs jest małe białko powierzchniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (z ang. hepatitis B virus small surface protein – sHBsAg), które jest obecnie stosowane jako komercyjna szczepionka chroniąca przed zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B. Ze względu na obecność w strukturze białka sHBsAg silnie immunogennej, hydrofilowej pętli dobrze tolerującej insercje nawet dużych fragmentów obcych białek, sHBsAg było wielokrotnie proponowane jako nośnik obcych antygenów.

W przebiegu tego badania w hydrofilową pętlę białka sHBsAg zostaną wstawione silnie konserwowane sekwencje glikoproteiny E2 wirusa HCV. Po potwierdzeniu składania się cząsteczek HCV_sHBsAg i ich oczyszczeniu zostaną one użyte do immunizacji myszy. W następnym etapie będziemy charakteryzować mysie surowice ze względu na ich wiązanie do białka sHBsAg oraz do peptydów pochodzących z glikoproteiny E2. Końcowym etapem będzie ocenienie zdolności mysich surowic do neutralizacji wirusa HCV *in vitro*.

Podsumowując, celem tego projektu jest sprawdzenie immunogenności panelu silnie konserwowanych epitopów glikoproteiny E2 wirusa HCV wyeksponowanych pojedynczo i/lub w kombinacjach na powierzchni cząsteczek wirusopodobnych sHBsAg oraz określenie ich potencjału jako przyszłej, racjonalnie zaprojektowanej szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C.