

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Wirus pseudowścieklizny (z ang. pseudorabies virus, PRV) jest alfaherpeswirusem blisko spokrewnionym z powszechnymi patogenami ludzkimi, takimi jak wirus opryszczki typu 1 i 2 (HSV-1 i 2) oraz wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Wirus PRV wywołuje groźną i nieuleczalną chorobę Aujeszky'ego, zaburzającą funkcjonowanie układu nerwowego, oddechowego oraz rozrodczego u świń, które są jego naturalnym gospodarzami. Pomimo wprowadzania programów zwalczających chorobę Aujeszky'ego, na całym świecie wciąż wybuchają nowe epidemie powodujące ogromne straty ekonomiczne. Polska nie ma statusu kraju wolnego od choroby Aujeszky'ego. Kolejny program zwalczania tej choroby w Polsce rozpoczął się w roku 2015 i trwać będzie do końca 2017 roku. Poza infekowaniem świń, wirus PRV zakaża wiele gatunków zwierząt domowych oraz dzikich, przy czym infekcje te są zawsze śmiertelne.

Wspólną cechą wszystkich herpeswirusów jest zdolność do przechodzenia w stan latencji, czyli infekcji utajonej, podczas której wirus nie jest wykrywany, a zwierzę nie ma żadnych objawów chorobowych. Co pewien czas herpeswirusy przechodzą z infekcji utajonej do ostrej (litycznej), a molekularny mechanizm tego przejścia wciąż nie został poznany.

Cząsteczki mikroRNA (miRNA) funkcjonują jako regulatory ekspresji genów. Kontrolują wiele ważnych procesów komórkowych, takich jak podziały komórkowe, różnicowanie komórek czy onkogeneza. Od kilku lat regularnie wzrasta liczba doniesień na temat identyfikacji cząsteczek miRNA w genomach herpeswirusów, w tym w genomie wirusa PRV. Wirusowe miRNA regulują ekspresję genów zarówno komórkowych jak i wirusowych, przez co wzbogacają repertuar interakcji wirus - komórka gospodarza podczas infekcji. Co więcej, przypuszcza się że miRNA herpeswirusów stanowią molekularny „przełącznik” umożliwiający herpeswirusom wyjście z infekcji utajonej i przejście w cykl lityczny.

Jak dotąd, poza analizami bioinformatycznymi, nie zostały przeprowadzone badania funkcjonalne wyjaśniające rolę miRNA w cyklu życiowym wirusa PRV. Celem przedstawionego projektu jest eksperymentalne zbadanie roli cząsteczek miRNA wirusa PRV. Zamierzamy zbadać, czy miRNA wirusa PRV hamują ekspresję genów wirusa kontrolujących jego cykl życiowy oraz oddziaływania z komórką gospodarza. Planujemy również sprawdzić wpływ miRNA na produktywną infekcję wirusową.

Efekt działania wirusowych miRNA zamierzamy weryfikować przy pomocy syntetycznych, selektywnych inhibitorów oddziałujących z wybranymi miRNA. Uzyskanie puli inhibitorów RNA, analiza ich aktywności jak również badanie kontroli biogenezy miRNA w systemie komórkowym będą stanowić integralną część prezentowanego projektu.

Wirus PRV jest powszechnie wykorzystywanym organizmem modelowym do badań nad patogenezą i biologią molekularną herpeswirusów, z tego względu poznanie mechanizmów regulacji genów tego patogenu jest problemem istotnym z punktu widzenia dalszego rozwoju programów mających na celu zwalczanie infekcji wywołanych przez herpeswirusy. Obecnie stosowane szczepionki przeciwko chorobie Aujeszky'ego nie chronią zwierząt przed wejściem wirusa środowiskowego w stan latencji, dlatego też poznanie roli miRNA może ułatwić opracowanie skutecznych programów eradykacyjnych. Ponadto, trwają badania nad wykorzystaniem wirusa PRV jako wektora szczepionkowego oraz jako wektora onkolitycznego w terapii przeciwnowotworowej u ludzi. Z tego względu głębsze zbadanie funkcji genów wirusa PRV wydaje się niezbędne, aby stosowanie tych wektorów uznać można było za bezpieczne.

Zaproponowane badania wpisują się w nowoczesny trend regulowania powstawania miRNA w celu obserwowania ich wpływu na ekspresję genów w systemie komórkowym. Projekt ten może również przyczynić się do rozwoju badań nad wykorzystaniem miRNA jako potencjalnych celów dla terapii antywirusowych.