

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) stanowi poważny problem medyczny na całym świecie. Najwięcej zakażeń występuje w krajach rozwijających się w Afryce i Azji, gdzie procedury higieny w placówkach zdrowia publicznego nie zawsze są przestrzegane, a badanie i diagnostyka próbek krwi nie jest standardową praktyką. W Egipcie zachorowalność jest najwyższa na świecie i osiąga wartość epidemiologiczną sięgającą 22% populacji. W rozwiniętych regionach świata, jak na przykład w Ameryce Północnej, Północnej i Zachodniej Europie czy Australii, przypadki zakażeń są stosunkowo rzadkie. Mimo to, pula niezdiagnozowanych i często nieświadomych nosicieli wirusa HCV jest nadal wysoka głównie z powodu braku widocznych i dotkliwych objawów choroby we wczesnej ostrej fazie infekcji. Z raportów Światowej Organizacji Zdrowia wynika, że wirusem zapalenia wątroby typu C zainfekowanych jest około 3% populacji ludzi na świecie. U około 80% chorych infekcja przechodzi w postać przewlekłą, a u 20% z nich chroniczna infekcja prowadzi do poważnych uszkodzeń wątroby, marskości i nowotworu. Pacjenci cierpiący na zapalenie wątroby typu C wymagają ciągłej opieki i leczenia, a terapie przeciwwirusowe są drogie i znacznie obciążają budżet nie tylko samych pacjentów ale i państwa. Mimo odkrycia skutecznych leków przeciwwirusowych, opracowanie profilaktycznej szczepionki, która byłaby w stanie zapobiegać infekjom wirusa HCV jest niezwykle ważne z punktu widzenia światowej medycyny.

Obecnie przyjmuje się, że skuteczna szczepionka profilaktyczna powinna wywoływać zarówno odpowiedź typu komórkowego (ze strony limfocytów T) jak i humoralnego (ze strony przeciwciał wytwarzanych przez limfocyty B). Szczególnie silna i efektywna odpowiedź komórkowa decyduje o zwalczeniu infekcji wirusowej. Jednakże zaprojektowanie skutecznej szczepionki o szerokim zastosowaniu jest trudne ze względu na niezwykłą zmienność genetyczną wirusa HCV i wynikającą z niej dużą liczbę genotypów i stale ewoluujących wariantów wirusowych, nawet w obrębie jednego organizmu. Dlatego idealna szczepionka powinna być skierowana przede wszystkim w najbardziej niezmiennie fragmenty białek wirusowych. Nie zawsze jest to proste, ale obecnie staje się dominującym podejściem w projektowaniu szczepionek nowej generacji.

Jednym ze sposobów wzbudzania odpowiedzi immunologicznej przeciwko pojedynczym fragmentom białek jest ich ekspozycja na powierzchni cząstek wirusopodobnych. Cząstki te są bardzo podobne do wirusów, stąd też wynika ich wysoka immunogenność. Nie są jednak wirusami, bo nie zawierają materiału genetycznego wirusa, a tym samym nie mają zdolności do namnażania. Gwarantuje to także wyższy poziom bezpieczeństwa szczepionek uzyskanych w ten sposób nad bardziej tradycyjnymi metodami, w których stosowane są zmodyfikowane, bądź zinaktywowane wirusy. Białkiem, które ma zdolność tworzenia silnie immunogennych cząstek wirusopodobnych jest małe białko powierzchniowe wirusa zapalenia wątroby typu B (sHBsAg). Ze względu na duży potencjał immunogenny cząstki sHBsAg są często wykorzystywane jako nośniki eksponujące białka obcego pochodzenia. W naszych poprzednich badaniach zaproponowaliśmy biwalentną szczepionkę przeciwko wirusowi HCV i HBV opartą na chimerycznych cząstkach wirusopodobnych. W tej szczepionce silnie konserwowany fragment (epitop 412-425) pochodzący z glikoproteiny E2 wirusa HCV został wstawiony w hydrofilową pętlę małego białka powierzchniowego wirusa HBV. Wyniki badań potwierdziły silną immunogenność tych cząstek i ich zdolność do wywoływania odpowiedzi humoralnej przeciwko wirusowi HBV a także różnym genotypom wirusa HCV. Dodatkowo, uzyskaliśmy pozytywną odpowiedź komórkową skierowaną przeciwko wirusowi HBV, natomiast nie zaobserwowaliśmy odpowiedzi komórkowej przeciwko wirusowi HCV. W związku z tym celem niniejszego projektu jest zbadanie właściwości immunogennych krótkich epitopów wywołujących odpowiedź komórkową przeciwko wirusowi HCV dołączonych do opisanej wcześniej chimerycznej cząsteczki sHBsAg_412-425. Mamy nadzieję, że strategia ta pozwoli na uzyskanie cząsteczki wywołującej pełną odpowiedź immunologiczną przeciwko dwóm poważnym ludzkim patogenom, która w przyszłości może być podstawą do stworzenia skutecznej szczepionki biwalentnej.