

Jutro twój Wielki Dzień. Może to rozmowa o pracę na wymarzonym stanowisku? A może bierzesz ślub z miłością swojego życia? Wiesz, że wszystko jest doskonale przygotowane, wszystko musi pójść dobrze, a jednak na samą myśl o tym czujesz skurcz żołądka, a twoje dłonie robią się lepkie od potu. I w dodatku to irytujące łaskotanie w okolicy górnej wargi. Wiesz już co ono oznacza, ale ciągle masz nadzieję, że to jednak nie to, wszystko tylko nie to, nie teraz... Rano budzisz się z ustami pokrytymi paskudnymi pęcherzami. Starsz się ukryć je pod makijażem, ale, nie oszukujmy się, wszyscy zauważą... Znowu wyskoczyło ci zimno.

Jeśli cokolwiek może poprawić twoje samopoczucie, nie jesteś sam z tym problemem. Szacuje się, że nawet 90% ludzi na świecie jest nosicielami wirusa opryszczki (ang. herpes simplex virus, HSV) odpowiedzialnego za twój nie wyjściowy wygląd. Choroba łatwo przenosi się z jednej osoby na kolejną poprzez kontakt bezpośredni, taki jak całowanie lub stosunek seksualny. Kiedy wirus dostanie się do organizmu, przemieszcza się do komórek nerwowych, gdzie przechodzi w stan utajony. Ta utajona infekcja jest nieuleczalna i towarzyszy nam już do koca życia. W każdej chwili wirus może zostać reaktywowany samoistnie lub przez czynniki stresowe, takie jak gorączka, menstruacja, światło słoneczne... lub wizyta teściowej. Objawy infekcji, jakkolwiek nieprzyjemne, zazwyczaj są niegroźne jednak opryszczka może również przybierać znacznie bardziej niebezpieczne formy – infekcja rogówki może skończyć się ślepotą, a opryszczkowe zapalenie mózgu – nawet śmiercią.

Dostępne w aptekach leki przeciw zakażeniom herpeswirusowym zawierają acyklowir lub jedną z jego pochodnych. Wszystkie te związki działają na tej samej zasadzie: blokują syntezę wirusowego DNA poprzez dodanie do jego struktury wadliwej „cegiełki”. W ten sposób nowe cząstki wirusa nie mogą powstawać, co powstrzymuje szerzenie się infekcji. Substancje te mogą pomóc złagodzić objawy choroby i przyspieszyć gojenie wykwitów, jednak nie są w stanie wyleczyć infekcji raz na zawsze. Niektóre szczepy wirusa opryszczki zdołały wykształcić mutacje zapewniające im oporność na acyklowir. Szczepionka chroniąca przed zakażeniem wirusem opryszczki również nie została jeszcze opracowana.

Prezentowany projekt ma na celu opracowanie nowych związków przeciwherpeswirusowych, wycelowanych w białko wirusowe zwane proteazą VP24. Proteaza jest to typ enzymu, którego zadaniem jest cięcie innych białek wedle konkretnego wzoru. Podczas replikacji wirusa opryszczki, proteaza VP24 jest odpowiedzialna za prawidłowe kształtowanie kapsydu, swego rodzaju otoczki chroniącej materiał genetyczny wirusa. Podczas składania kapsydu stosowany jest pewien rodzaj rusztowania podtrzymujący jego kształt. Rusztowanie to jest usuwane w chwili, gdy do kapsydu pakowane jest wirusowe DNA. Jeśli rusztowanie nie może zostać zlikwidowane, kapsyd nie może uformować się w pełni, a nowe zakaźne cząstki wirusa nie mogą powstawać. Dowiedziono, że genetycznie zmodyfikowany wirus opryszczki nieposiadający proteazy VP24 nie jest zdolny efektywnie zakażać komórek. Związki o podobnym mechanizmie działania okazały się już skuteczne przeciw innym wirusom, takim jak wirus zapalenia wątroby typu C, ludzki rinowirus, koronawirus SARS, a przede wszystkim stosowane są jako jeden z głównych składników w skojarzonej terapii wirusa HIV (HAART).

Skuteczność proponowanych inhibitorów proteazy VP24 zostanie najpierw oceniona przy użyciu testów biochemicznych z opartych na białku wyprodukowanym przez bakterie dzięki metodom inżynierii genetycznej. Następnie, jeśli wyniki będą satysfakcjonujące, aktywność inhibitorów zostanie zweryfikowana w sytuacji zbliżonej do naturalnych warunków zakażenia, z wykorzystaniem nieśmiertelnej linii komórkowej oraz w pełni funkcjonalnego wirusa opryszczki. Zbadany zostanie również mechanizm hamowania replikacji wirusa oraz jego zdolność do wykształcania mechanizmów oporności względem tych związków. Inhibitory zostaną również sprawdzone pod kątem ewentualnej toksyczności wobec komórek ludzkiej skóry.

Jeśli opisywane związki okażą się skuteczne w hamowaniu infekcji wirusem opryszczki, w przyszłości mogą znaleźć zastosowanie w jej leczeniu jako dodatek do konwencjonalnej terapii lub alternatywa dla przypadków infekcji niewrażliwych na acyklowir.