

## **Interakcje gospodarz-patogen jako czynnik stymulujący ewolucję wirusów grypy zwierząt: badania nad molekularnymi podstawami adaptacji i zjadliwości wirusa oraz odpowiedzią gospodarza na zakażenie**

Wirus grypy należy do najbardziej zmiennych patogenów. Występuje on w licznych odmianach antygenowych i jest zdolny do zakażenia wielu gatunków gospodarzy. Ta duża różnorodność odmian wirusa jak i organizmów gospodarzy sprawia, że choroba może przyjąć bardzo zróżnicowaną formę, od bezobjawowej po bardzo ciężką, mogącą zakończyć się śmiercią zakażonego organizmu. Podczas zakażenia wzajemne oddziaływanie między wirusem i gospodarzem wpływają na przebieg choroby oraz na to, jakie warianty wirusa będą w stanie przetrwać i przenieść się na kolejne osobniki. Z tego względu badania w projekcie obejmują dwa aspekty: zmiany w organizmie gospodarza podczas zakażenia oraz zmiany w wirusie podczas zakażenia.

Pierwszym celem badań jest wykrycie i charakterystyka wirusów grypy ptaków występujących w regionach Polski i Chin znanych z faktu przebywania tam dużej liczby dzikich ptaków przybywających z różnych stron świata. Poznanie sekwencji zidentyfikowanych wirusów pozwoli na uzyskanie informacji na temat powiązań tych zarazków z innymi wirusami grypy ptaków występującymi w innych częściach świata.

Przebieg zakażenia wirusem grypy zależy od wielu czynników. Jednym z nich są właściwości samego wirusa zakodowane w jego genomie. Wirusy o bardzo podobnych genomach mogą wywoływać zakażenia o różnym przebiegu, a może to wynikać tylko z jednej lub kilku różnic w sekwencji białek wirusowych. Z tego względu ważne jest poznanie mutacji, które mogą powodować zwiększenie zjadliwości wirusa dla danego gatunku gospodarza. Dlatego w projekcie będziemy poszukiwać mutacji w wirusach grypy ptaków, które mogą odpowiadać za ich zwiększoną zjadliwość dla myszy, będących modelem reprezentującym ssaki, w tym człowieka. Z kolei poszukiwanie podobnych mutacji wpływających na zjadliwość wirusa dla kaczek, pozwoli lepiej poznać rolę tych ptaków w utrzymywaniu i rozprzestrzenianiu wirusów. Jedną z głównych mutacji powodujących wzrost zjadliwości jest zmiana w miejscu cięcia białka hemaglutyniny. To właśnie mutacje w tym regionie warunkują powstanie wirusów o wysokiej patogenności (HPAI), jednak sam proces nie jest dobrze poznany. Z tego względu w badaniach będziemy prowadzić pasażę wirusa posiadającego miejsce cięcia pośrednie pomiędzy wirusami o niskiej i wysokiej zjadliwości i jednocześnie śledzić pojawianie się kolejnych aminokwasów w tym regionie. Badania te pozwolą określić dynamikę „fazy przejściowej”, którą w naturze bardzo rzadko udaje się uchwycić.

Kolejnym realizowanym zadaniem będzie ocena różnorodności wirusa namnażającego się w organizmach różnych gatunków ptaków. Różnorodność ta ma bardzo duże znaczenie dla właściwości przystosowawczych wirusa. Obserwuje się, że niektóre gatunki drobiu (głównie przepiórki) odgrywają rolę gospodarza pośredniego, sprzyjającego adaptacji wirusa do innych gatunków. Jednak przyczyny tego zjawiska nie są znane. Jednym z czynników może być fakt, że u gatunków tych wirus namnaża się intensywnie, jednak ptaki nie chorują, co umożliwia jego „ciche” rozprzestrzenianie się. Kolejną przyczyną może być generowanie przez te gatunki wirusa charakteryzującego się dużą różnorodnością, co z kolei ułatwia jego przystosowanie do kolejnych gatunków. Badania te pozwolą ocenić, jak gospodarz wpływa na wirusa. Z drugiej strony, poznanie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej gospodarza w narządach będących głównym miejscem namnażania się wirusa pozwoli na głębszą ocenę wpływu wirusa na gospodarza.

Jednym z czynników mogących wpływać na wydajność replikacji wirusa jest modyfikacja RNA wirusowego polegająca na jego metylacji. Wstępne badania wykazały, że tego rodzaju modyfikacja odgrywa ważną rolę w zakażeniu wirusami podtypu H5 i H7. Dalsze doświadczenia pozwolą lepiej poznać wpływ i mechanizm metylacji na replikację, wirulencję i patogenezę zakażeń różnymi wirusami grypy ptaków w organizmie ssaków.