

Herpeswirusy stanowią jedną z najliczniejszych rodzin wirusów, reprezentowanych przez ponad 200 różnych gatunków. Do najbardziej znanych ludzkich herpeswirusów można zaliczyć wirusa opryszczki typu 1 i 2 (HSV-1, HSV-2) oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Przebieg infekcji herpeswirusami jest zwykle łagodny. Jednak z powodu zdolności tych wirusów do przejścia w stan uśpienia, czyli latencji, wirus pozostaje z raz zainfekowanym gospodarzem do końca życia. Wiąże się to z nawracającymi infekcjami, których częstotliwość oraz dotkliwość zależą od kondycji układu odpornościowego gospodarza. Osoby o obniżonej odporności są narażone na częstą reaktywację wirusa ze stanu uśpienia, oraz poważniejsze w skutkach objawy chorobowe, prowadzące nierzadko do komplikacji neurologicznych. Przyczyną są niesamowite zdolności immunomodulacyjne herpeswirusów, czyli wykształcone na drodze ewolucji różnorodne mechanizmy unikania odpowiedzi układu odpornościowego. Jedną z takich strategii jest hamowanie prezentacji antygenów przez białka należące do głównego układu zgodności tkankowej – MHC klasy I, dzięki czemu zainfekowana komórka nie zostaje rozpoznana i zniszczona przez limfocyty T cytotoksyczne.

Głównym celem wirusów mających za zadanie zaburzenie tej ścieżki jest hamowanie przez białka wirusowe transportu peptydów antygenowych wewnątrz komórki przez dedykowany transporter antygenów (TAP). Zaobserwowano, że herpeswirusy wykorzystują różne mechanizmy hamowania białka TAP. Najciekawszym przykładem wydaje się być bydłęcy herpeswirus 1 (BoHV-1), który jako jedyny ma zdolność nie tylko hamowania, ale także kierowania transportera do degradacji. Białko wirusowe odpowiedzialne za tę unikatową aktywność to UL49.5. Jego właściwości immunomodulujące zostały odkryte wiele lat temu. Od tego czasu, pomimo intensywnych badań, nie udało się jeszcze poznać dokładnego mechanizmu jego działania.

Degradacja białek w komórce zachodzi przy udziale systemu proteasomów, wykorzystując do tego szereg białek, wśród których kluczową rolę odgrywają ligazy ubikwityny E3. Ligazy ubikwityny oznakowują białka przeznaczone do degradacji. Nasza hipoteza badawcza zakłada, że wirusowe białko UL49.5 przejmuje kontrolę nad komórkowym szlakiem proteasomalnym, wymuszając w ten sposób degradację TAPu.

Celem tego projektu jest zbadanie, które białka komórkowe są wykorzystywane przez UL49.5 do degradacji transportera antygenowego. Do tej pory, badania nad tym problemem badawczym skierowane były na dokładniejsze poznanie samego białka wirusowego, co niestety nie pozwoliło odpowiedzieć na nurtujące nas pytanie. W ramach tego projektu planowane jest odmienne podejście, polegające na skupieniu się na białkach komórkowych i zbadanie, nad którym z nich kontrolę przejęło UL49.5. Wstępne badania z wykorzystaniem nowatorskiej technologii wyciszania genów w kombinacji z wysokoprzepustową mikroskopią fluorescencyjną pozwoliły na wyłonienie około 20 potencjalnych kandydatów, spośród 2000 analizowanych. Jako, że badania te miały charakter przesiewowy, w ramach tego projektu przeprowadzona zostanie dokładna walidacja zidentyfikowanych wstępnie białek.

Bydłęcy herpeswirus 1 jest patogenem zwierzęcym, który powoduje znaczne straty ekonomiczne wśród hodowców krów, ale nie infekuje ludzi. Jednak ostatnie doniesienia świadczą o tym, że wirus ten potrafi infekować ludzkie komórki nowotworowe. Obserwacja ta zapoczątkowała zainteresowanie BoHV-1 jako wektorem onkolitycznym, który nie byłby groźny dla zdrowych ludzkich komórek, a celował selektywnie w komórki nowotworowe. Potencjalne kliniczne zastosowanie BoHV-1 wymaga dokładnego poznania na poziomie molekularnym m.in. jego mechanizmów immunomodulacyjnych, do czego w dużej mierze może przyczynić się ten projekt. Co więcej, wyniki badań oddziaływania wirus-gospodarz na bezpiecznym modelu zwierzęcym, mogą zostać przełożone na informacje dotyczące blisko spokrewnionych wirusów ludzkich.