

Pokswirusy należą do rodziny dużych wirusów zwierzęcych, wywołujących zakażenia u ludzi i różnych gatunków zwierząt. Największym przedstawicielem pokswirusów jest wirus ospy prawdziwej (VARV), odpowiedzialny za wysoce zakaźną i wyniszczającą chorobę u ludzi, przebiegającą z wysoką śmiertelnością (nawet do 30%). W 1980 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła całkowite wyeliminowanie ospy prawdziwej z naszego globu, dzięki skutecznie prowadzonej kampanii szczepień ochronnych przeciwko ospie. Jak dotąd, jest to jedyna bezprecedensowa likwidacja ludzkiej choroby zakaźnej.

Wyeliminowanie ospy prawdziwej doprowadziła do zaprzestania prowadzenia rutynowych szczepień ochronnych. Obecnie zmniejszająca się odporność przeciwospowa w populacji ludzi pociąga za sobą dwie najpoważniejsze konsekwencje. Po pierwsze, istnieje ryzyko celowego lub przypadkowego wprowadzenia VARV do środowiska, gdyż wirus nie został zniszczony i nadal jest przechowywany, a badania z użyciem VARV dalej są kontynuowane w dwóch instytutach badawczych, ściśle współpracujących z WHO [tj. Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorób (CDC) w Atlancie, USA oraz w Państwowym Centrum Badawczym Wirusologii i Biotechnologii VECTOR w Kolcowie, Rosja]. Ponadto przy zastosowaniu zaawansowanych technik biologii syntetycznej istnieje możliwość odtworzenia wirusa wyłącznie z wirusowego DNA, otrzymanego w wyniku chemicznej syntezy. Dlatego CDC umieszcza VARV na liście czynników bioterrorystycznych w kategorii A, czyli czynników najwyższego priorytetu, które stanowią największe zagrożenie dla całego społeczeństwa na świecie. Drugą konsekwencją zaprzestania szczepień jest bez wątpienia narastająca częstość zakażeń innymi ortopokswirusami, nie tylko u ludzi, ale także u zwierząt towarzyszących człowiekowi. Dotyczy to zakażeń wirusem krowianki (VACV), ospy krów (CPXV), czy ospy małp (MPXV). Ten ostatni zaczyna nabywać zdolności do adaptacji do człowieka jako swojego „nowego” gospodarza, i sugeruje się, że w przyszłości będzie mógł utrzymywać się niezależnie w ludzkiej populacji, zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością.

Ponieważ z przyczyn oczywistych doświadczenia z użyciem VARV nie mogą być prowadzone (poza wcześniej wymienionymi ośrodkami), a wciąż należy poszukiwać nowych leków przeciwospowych, do badań nad patogenizacją VARV stosuje się zastępczy model wirusa ektromelii (ECTV), który obecnie jest najlepszym modelem do badania oddziaływań pomiędzy pokswirusem i jego naturalnym gospodarzem, czyli myszą. ECTV, podobnie jak VARV, cechuje się bardzo wąskim zakresem swoich naturalnych gospodarzy (odpowiednio, mysz i człowiek), dzięki czemu możliwe jest uchwycenie szerokiego spektrum różnych strategii wykształconych przez te wirusy do modulacji funkcji komórek układu odpornościowego, w tym komórek dendrytycznych (DC). DC są jednymi z kluczowych komórek zaangażowanych w stymulację swoistej odpowiedzi immunologicznej, mającej na celu eliminację czynnika zakaźnego z organizmu i warunkujące wyzdrowienie. Nasze wcześniejsze badania pokazały, że ECTV, w przeciwieństwie do VACV i CPXV, może produktywnie namnażać się, tzn. z wytworzeniem potomnych, w pełni zakaźnych cząstek wirusowych, w DC. Ponadto, wirus powoduje obniżenie ekspresji katepsyn cysteinowych, tj. katepsyny B, L i S, celem usprawnienia wydajności swojego cyklu replikacyjnego w DC. Tymczasem katepsyny cysteinowe są ważną grupą proteaz, które regulują liczne procesy fizjologiczne i zwykle występują w wysokich stężeniach w endosomach i lizosomach, gdzie są kluczowe dla rozpadu białka i regulacji odpowiedzi immunologicznej z udziałem białek układu zgodności tkankowej (MHC) klasy II. Katepsyny mogą także sprzyjać powstawaniu, ekspansji i przerzutowaniu nowotworów, oraz rozwojowi innych patologicznych stanów, jak przewlekłe zapalenia, choroby autoimmunologiczne czy choroby sercowo-naczyniowe.

Celem projektu jest zbadanie roli katepsyn cysteinowych, tj. katepsyny B, L i S w regulacji przebiegu zakażenia ortopokswirusami. W szczególności projekt będzie dotyczył 1) określenia regulacji i aktywności poszczególnych katepsyn i cystatyn (inhibitorów katepsyn) podczas zakażenia ECTV (model wirus-naturalny gospodarz) i VACV (model wirus-nienaturalny gospodarz) u myszy wrażliwych i opornych, a w szczególności w DC; 2) określeniu czy i w jaki sposób katepsyny wpływają na rozwój zakażenia i regulują funkcje DC w przebiegu zakażenia pokswirusami. Uzyskane wyniki badań pozwolą na poznanie roli katepsyn w promowaniu/ograniczeniu zakażenia wirusowego oraz stymulacji przeciwwirusowej swoistej odpowiedzi immunologicznej. Lepsze zrozumienie oddziaływań pokswirusów z komórkami układu odpornościowego gospodarza może przyczynić się do polepszania wektorów pokswirusowych stosowanych w zwalczaniu chorób zakaźnych i nowotworowych (np. wirus krowianki używany jest jako replikacyjny wektor w terapii nowotworów).