

Ludzki wirus niedoboru odporności typu 1 (*ang. Human Immunodeficiency Virus; HIV-1*), wywołujący zespół nabytego niedoboru odporności (*ang. acquired immunodeficiency syndrome, AIDS*), jest jedną z najbardziej wyniszczających chorób zakaźnych, jakie pojawiły się w najnowszej historii. Od czasu pierwszej identyfikacji wirusa HIV-1 prawie cztery dekady temu, stanowi on poważne obciążenie dla zdrowia publicznego. Zakażeniu uległo około 80 milionów ludzi, a około 36,3 miliona zmarło z przyczyn związanych z HIV-1.

Dobrze znana terapia HIV-1/AIDS obejmuje połączenie kilku leków ukierunkowanych na różne etapy cyklu replikacji HIV-1, znanych jako terapia antyretrowirusowa (*ang. antiretroviral therapy, ART*). Dzięki ART udało się opanować zakażenie, zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność. Terapia ART nie jest jednak w pełni skuteczna, ponieważ HIV-1 może ukrywać się w zakażonych komórkach, wyłączając mechanizmy replikacyjne, przez co nie jest wykrywany przez ART i układ odpornościowy. Zjawisko to znane jest jako latencja. Latencja stanowi główną przeszkodę w leczeniu HIV-1, ponieważ może prowadzić do ponownej replikacji wirusa po przerwaniu ART.

Nową strategią eliminacji latentnego rezerwuaru wirusowego jest terapia „shock-and-kill”, w której latentny wirus jest aktywowany przez czynniki odwracające latencję (*ang. latency reversing agents, LRAs*). Powoduje to ekspresję białek wirusowych, a następnie eliminację zakażonych komórek przez układ odpornościowy gospodarza lub śmierć zakażonych komórek z powodu toksyczności produkowanych białek wirusowych. Pomimo obiecujących efektów LRA w wybudzeniu wirusa z latencji, w badaniach klinicznych terapia „shock-and-kill” nie zdołała wyeliminować latentnego rezerwuaru wirusa. Terapia „shock-and-kill” zwalnia blokady transkrypcyjne wirusa, jednak nie oddziałuje na blokady potranskrypcyjne.

Niedawno odkryta dziedzina znana jako epitranskryptomika, obejmuje kowalencyjną modyfikację RNA. Najbardziej dominującą modyfikacją jest dodanie metylacji w pozycji N<sup>6</sup> adenozyiny (m<sup>6</sup>A). Modyfikacja m<sup>6</sup>A RNA wpływa na splicing RNA, stabilność, eksport jądrowy i translację RNA. Ostatnio opublikowane badania oraz nasze wstępne wyniki wykazały, że modyfikacja m<sup>6</sup>A w RNA HIV-1 reguluje produkcję wirusa.

W tym projekcie zamierzamy modulować szlak m<sup>6</sup>A w celu zwiększenia reaktywacji wirusa z latencji, wykorzystując do tego celu drobnocząsteczkowe związki chemiczne. Celem tego projektu jest udowodnienie, że m<sup>6</sup>A, oddziałując na procesy potranskrypcyjne, zwiększa reaktywację wirusa za pośrednictwem LRAs. Wyniki tego projektu otworzą możliwości dalszego rozwoju związków chemicznych zwalniających potranskrypcyjne blokady epitranskryptomiczne.