

HIV-1/AIDS od wybuchu pandemii w 1981 roku, pozostaje głównym zagrożeniem publicznym z 36,3 milionami zgonów i ponad 38 milionami ludzi żyjących z HIV. Pomimo ogromnych wysiłków podejmowanych w celu zwalczania tego wirusa - nadal nie ma skutecznej terapii prowadzącej do całkowitego wyleczenia. Pomimo braku dostępnej szczepionki, obecnie stosowana terapia antyretrowirusowa (ART) jest skuteczna w kontrolowaniu, ale niestety nie w eliminacji infekcji. Wynika to z tego, że wirus HIV przechodzi w stan uśpienia (stan latencji) maskując się przed działaniem leków i rozpoznaniem immunologicznym. Dlatego tak ważna jest ciągłość terapii, gdyż wirus wybudza się, gdy terapia jest przerwana. Zatem wyjaśnienie mechanizmów latencji jest kluczowe dla opracowania całkowitego wyleczenia.

Obecnie stosuje się kilka strategii walki z latencją. Jedną z nich jest tzw. strategia "shock and kill", która polega na reaktywacji wirusa z latencji („shock”) w celu jego zdemaskowania i eliminacji przez układ odpornościowy („kill”). Jednak wiele najnowszych badań wskazuje, że strategia ta nie jest wystarczająco skuteczna w reaktywowaniu wirusa z latencji. Wiele mechanizmów molekularnych wycisza ekspresję wirusa, z czego najbardziej poznane są bloki transkrypcyjne. Jednak, ekspresja wirusa może być także wyciszona na późniejszych etapach (po zakończeniu transkrypcji wirusa) przez słabiej scharakteryzowane bloki potranskrypcyjne. Terapia „shock-and-kill” uwalnia tylko bloki transkrypcyjne, gdyż ciągle nie ma narzędzi, aby wpływać na bloki potranskrypcyjne. Dlatego w celu poprawy skuteczności terapii „shock-and-kill” koniecznym jest badanie nie tylko transkrypcyjnych, ale także potranskrypcyjnych mechanizmów molekularnych. Nasze wcześniejsze badania i wstępne dane wskazują na istnienie nowego bloku posttranskrypcyjnego w komórkach latentnie zakażonych pochodzących od pacjentów, który utrudnia reaktywację wirusa z okresu latencji.

Celem tego projektu badawczego jest zbadanie potranskrypcyjnych mechanizmów molekularnych, kontrolujących latencję przy zastosowaniu nowych narzędzi tj. CRISPR/Cas9 czy sekwencjonowanie nowej generacji. Będzie to miało istotne znaczenie w przyszłości dla zaproponowania nowych terapii ukierunkowanych na etapy potranskrypcyjne w celu ulepszenia obecnych nieskutecznych metod "shock-and-kill".