

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE (Maksymalna objętość pliku: 1 strona A4)

W języku polskim:

Cel projektu:

W proponowanym projekcie staramy się zrozumieć, w jaki sposób antysensowne transkrypty wirusa HIV (powodującego chorobę AIDS) zakłócają transkrypcję sensownych RNA, napędzaną przez powtarzające się fragmenty na końcu 5' sekwencji HIV, a następnie promują ustalenie latencji HIV.

Opis badań:

Jak ustala się latentne zakażenie HIV? Jest to jedno z podstawowych pytań, adresowane od wielu lat przez naukową społeczność. Wirusy na drodze ewolucji wykształciły szereg różnych strategii, aby przejść w stan utajony i przetrwać w komórkach gospodarza. Na przykład herpeswirusy kodują białka latencji, które są odpowiedzialne za przełączanie cyklu wirusowego ze stanu litycznego w latentny. Z kolei retrowirusy, takie jak HIV, które utrzymują infekcję poprzez wyciszenie transkrypcji, nie kodują białek latencji. Jak dotąd mechanizmy prowadzące do latencji HIV nadal nie są w pełni znane. Latencja HIV jest obecnie postrzegana jako bierna konsekwencja zatrzymania cyklu komórkowego; jednocześnie istnieją pewne dowody wskazujące, że HIV może w sposób aktywny programować ustalenie się latencji, co sugeruje istnienie dodatkowego wewnętrznego mechanizmu, który jak dotąd nie został odkryty. Z tego powodu, w proponowanym projekcie wykorzystamy znakowany wirus HIV typu dzikiego, za pomocą którego będziemy w stanie w ilościowy sposób mierzyć zarówno sensowne, jak i antysensowne transkrypty RNA oraz dokładnie analizować podstawy molekularne i wzajemne interakcje związane z trójwymiarową strukturą genomu ludzkiego.

Przyczyny podjęcia określonego tematu badawczego:

W fizjologicznych warunkach infekcji HIV-1, latentne zakażenie może mieć miejsce na wczesnym etapie infekcji. To wskazuje na istnienie mechanizmu molekularnego działającego antagonistycznie do sensownych transkryptów HIV podczas inicjacji ich transkrypcji. Jednak obecnie żaden z dowodów eksperymentalnych nie dowiódł istnienia takiego mechanizmu podczas progresji choroby. Chociaż badania eksperymentalne i obserwacje kliniczne pokazały znaczenie antysensownych transkryptów dla patogenezы HIV, podstawowe mechanizmy stojące za antysensownymi transkryptami HIV nie są obecnie w pełni poznane. Jedną z głównych przeszkód, która hamuje postęp w badaniach nad antysensownymi transkryptami HIV jest fakt, że liczebność takich transkryptów jest znacznie niższa niż sensownych transkryptów RNA, co utrudnia pomiary ilościowe. W obecnym projekcie proponujemy zatem weryfikację naszej hipotezy, że latencja HIV może być aktywnie zaprogramowanym przez samego wirusa procesem patologicznym, w którym wykorzystywane są antysensowne transkrypty HIV, a nie jest to zwykła konsekwencja zatrzymania cyklu komórkowego.

Oczekiwane wyniki:

Oczekuje się, że wyniki proponowanego projektu zostaną opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, o wysokim znaczeniu dla rozwoju nauki i technologii. Pomimo iż ekspresja genów HIV została dobrze scharakteryzowana, społeczność naukowa nie opracowała jeszcze żadnej technologii, która specyficznie mapowałaby insercje antysensownego transkryptu HIV na chromosomach. Pod tym względem technologia B-HIVE wykorzystująca znakowany dziki szczep wirusa HIV oznacza zmianę paradygmatu. Spodziewamy się, że nasze wyniki po raz pierwszy pokażą obraz transkrypcji antysensownego RNA HIV w sposób ilościowy. Oczekujemy również, że wyniki naszej pracy będą miały istotny wpływ na rozwój badań nad wirusem HIV. Ponieważ próbujemy udowodnić, że sam wirus HIV jest w stanie regulować ustalenie latencji poprzez funkcje antysensownych transkryptów HIV, mamy nadzieję ujawnić bezprecedensowy mechanizm wykorzystywany przez HIV-1 do ustalenia trwałej infekcji. Wyniki wzmocnią również naszą wiedzę na temat transkrypcji antysensownego RNA i ekspresji genów. Zasadniczo, praca ta będzie znaczącym postępem koncepcyjnym w badaniach translacyjnych o wartości rynkowej, mających na celu ocenę potencjału nadekspresji ektopowej antysensownych transkryptów HIV, które mogą służyć jako cel terapeutyczny w leczeniu infekcji HIV-1.