

## **Rola ubikwitynacji białka kapsydu L1 w procesie infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego**

**Wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *Human Papillomaviruses*) to małe wirusy DNA, które przyczyniają się do rozwoju prawie 5% wszystkich nowotworów złośliwych u ludzi. Najczęściej występującym schorzeniem wywołanym przez te patogeny jest rak szyjki macicy.**

**Warto jednak zauważyć, że wirusy HPV wywołują nowotwory nie tylko u kobiet. Prawie cztery na dziesięć przypadków nowotworów HPV-zależnych dotyczy mężczyzn. Uważa się, że wirusy HPV są odpowiedzialne za prawie 90% przypadków raka szyjki macicy i odbytu, około 70% przypadków raka pochwy i sromu oraz około 60% przypadków raka pęcherza i nowotworów głowy i szyi.**

**Chociaż na rynku dostępna jest szczepionka przeciwko niektórym typom HPV to ma ona pewne ograniczenia. Preparat ten ma jedynie działanie profilaktyczne, a nie terapeutyczne, nie chroni przed wszystkimi typami HPV i jest bardzo drogi.**

**Jak dotąd nie ma leków które mogłyby bezpośrednio blokować infekcje wirusem HPV.** Dlatego nadal istnieje potrzeba zrozumienia procesów komórkowych regulujących cykl replikacyjny. Ich poznanie mogłoby być przydatne w zidentyfikowaniu nowych potencjalnych dróg blokowania infekcji HPV i pomóc w zapobieganiu nowotworom złośliwym związanym z HPV.

**Celem projektu jest wyjaśnienie roli ubikwitynacji wirusowego białka kapsydu L1 w przebiegu cyklu replikacyjnego wirusa HPV.** Nasze wstępne wyniki otrzymane przy użyciu spektrometrii mas, wykazały obecność kilku potencjalnych miejsc wiązania ubikwityny w sekwencji kodującej główne białko kapsydu L1 wirusa HPV. Ponadto zaobserwowaliśmy, że mutacje w miejscu (miejscach) wiązania ubikwityny w białku L1 wpływają na składanie wirusa i znacząco hamują infekcję HPV. Dodatkowo, obecność modyfikacji potranslacyjnych w białku L1 potwierdziliśmy za pomocą testu ubikwitynacji.

W trakcie realizacji projektu chcielibyśmy odpowiedzieć na poniższe pytania:

1. Jaki specyficzny łańcuch ubikwityny wiąże się z białkiem L1 wirusa HPV?
2. Jaka jest funkcja ubikwitynacji białka L1 w cyklu replikacyjnym wirusa HPV?
3. Jakie enzymy należące do ligaz ubikwityny E3 biorą udział w ubikwitynacji białka L1?
4. Czy inhibitory enzymów należących do ligaz ubikwityny E3 mogą obniżyć zakażenie wirusem HPV?

Wyniki uzyskane w ramach tego projektu, pozwolą wyjaśnić nieznane dotąd mechanizmy regulacji przebiegu cyklu replikacyjnego wirusa HPV wynikające z modyfikacji potranslacyjnych (ubikwitynacja) głównego białka kapsydu L1. Informacje te pozwolą lepiej zrozumieć cykl replikacyjny wirusa HPV i zidentyfikować nowe, potencjalnie drogi blokowania infekcji. **W przyszłości, informacje otrzymane w trakcie realizacji projektu mogą okazać się również bardzo przydatne w opracowaniu leków antywirusowych, których mechanizm działania polegałby na hamowaniu infekcji komórek wirusem HPV.**