

Czy Receptory Podobne do RIG-I są Kluczem do Zrozumienia Podatności *Galliformes* na Patogeny? Badanie Roli MDA5 w Kształtowaniu Odpowiedzi Interferonowej u Ptaków i Ssaków.

Wirusy stanowią jedno z największych zagrożeń dla ludzkiego zdrowia i globalnej gospodarki. Podczas gdy stosunkowo dobrze rozumiemy ich wpływ na ludzkie zdrowie, nasza wiedza na temat interakcji gospodarz-patogen u innych ssaków i grup zwierząt jest mniej jasna. Różnice ewolucyjne i zróżnicowane nisze ekologiczne zasiedlane przez różne gatunki sprawiają, że prawie niemożliwe jest bezpośrednie przeniesienie wiedzy z ludzi na inne zwierzęta. Biorąc pod uwagę, że znaczące źródło białka dla ludzi jest pochodzenia zwierzęcego, zrozumienie, w jaki sposób zwierzęta bronią się przed patogenami, ma zasadnicze znaczenie dla utrzymania globalnego bezpieczeństwa żywnościowego.

Przemysł drobiarski, jako najszybciej rozwijający się sektor w rolnictwie zwierzęcym, generuje najwyższe przychody, ale stoi w obliczu znacznych strat spowodowanych wybuchami chorób, takich jak ptasia grypa, rzekomy pomór drobiu i zakaźne zapalenie oskrzeli. Wszystkie trzy choroby są wywoływane przez wirusy RNA, które szybko rozprzestrzeniają się w stadach, prowadząc do wysokiej śmiertelności, zmniejszonej produkcji jaj i zwiększonych kosztów bezpieczeństwa biologicznego. W przypadku wystąpienia poważnej choroby u ptaków hodowlanych często zalecane są drastyczne środki, takie jak ubój, w celu powstrzymania rozprzestrzeniania się wirusa. Dlatego też, aby zmniejszyć straty w przemyśle drobiarskim i opracować nowe środki bezpieczeństwa biologicznego, kluczowe znaczenie ma zrozumienie funkcjonowania ptasiego układu odpornościowego.

Wrodzona odporność służy jako pierwsza linia obrony przed patogenami. RIG-I i MDA5 należą do rodziny receptorów podobnych do RIG-I (RLR, ang. RIG-I-like receptor), które są niezbędne do wykrywania wirusowego RNA i aktywacji odpowiedzi immunologicznej. RIG-I specjalizuje się w wykrywaniu krótkich wirusowych RNA z trifosforylowanymi końcami 5', podczas gdy MDA5 wykrywa dłuższe dwuniciowe RNA. Co ciekawe, niektóre zwierzęta, w tym rodzina *Galliformes* (np. kury i indyki), utraciły gen kodujący receptor RIG-I na drodze ewolucji. Ta utrata może powodować, że *Galliformes* są bardziej podatne na infekcje wirusowe w porównaniu na przykład do *Anseriformes* (np. kaczek), które mają zarówno RIG-I, jak i MDA5. Hipoteza ta jest zgodna z ostatnimi odkryciami w ludzkich komórkach, gdzie RIG-I odgrywa dominującą rolę w aktywacji wrodzonej odporności. Jednak ostatnie badania sugerują, że zwierzęta pozbawione RIG-I mogą podlegać kompensacyjnym zmianom ewolucyjnym w MDA5, umożliwiając mu częściowe pełnienie funkcji RIG-I. Rodzi to zatem pytanie: dlaczego wrodzona odporność u niektórych zwierząt opiera się na RIG-I, podczas gdy u innych MDA5 przejmuje główną rolę?

Podczas gdy przeciwwirusowa rola RIG-I jest dobrze scharakteryzowana, funkcja MDA5 w aktywacji odpowiedzi interferonowej pozostaje mniej zrozumiała, nawet w komórkach ludzkich. Nic więc dziwnego, że nasze zrozumienie funkcji MDA5 u ptaków pozostaje bardzo ograniczone. Niniejszy projekt ma na celu zbadanie roli MDA5 w wyzwalaniu odpowiedzi przeciwwirusowej w komórkach ptaków, koncentrując się na początkowych etapach tego procesu. Biorąc pod uwagę, że *Anseriformes* posiadają zarówno RIG-I, jak i MDA5, zbadamy, czy odpowiedź immunologiczna u kaczek jest bardziej podobna do tej u kurczy czy ludzi? Kluczowe pytania obejmują: Czy sieć interakcji MDA5 reguluje jego funkcję u różnych gatunków, czy też powinowactwo MDA5 do dwuniciowych ligandów wpływa na jego skuteczność przeciwwirusową?

Aby odpowiedzieć na te pytania, projekt skupi się na trzech głównych zadaniach badawczych:

- Analiza interaktomu MDA5 w komórkach ludzkich i ptasich w celu poszukiwania specyficznych gatunkowo kluczowych czynników regulujących aktywność MDA5.
- Scharakteryzowanie profilu modyfikacji potranslacyjnych (PTM) ptasiego MDA5 w celu zrozumienia wpływu PTM na uzyskanie prawidłowej odpowiedzi interferonowej.
- Porównanie zdolności ludzkiego i ptasiego MDA5 do wywoływania skutecznej odpowiedzi interferonowej na dwuniciowe RNA.

Oczekujemy, że realizacja niniejszego projektu pozwoli na bardziej kompleksowe zrozumienie różnic w szlakach immunologicznych u różnych gatunków zwierząt, ułatwiając opracowanie skutecznych środków zaradczych w hodowli drobiu w celu ograniczenia przenoszenia chorób zakaźnych. Ponadto przyczyni się ona do poszerzenia naszej wiedzy na temat długoterminowego ewolucyjnego wyścigu zbrojeń między wirusami a komórkami gospodarza.