

# **Analiza zmienności genetycznej glikoproteiny E2 wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów poddanych terapii interferonem alfa i rybawiryną**

**Mgr Karolina Zimmer**

Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus, HCV) stanowi jedno z najbardziej poważnych zagrożeń dla zdrowia publicznego. Szacuje się, że ok 1-2% światowej populacji jest zakażonych tym wirusem, co przekłada się na około 242 000 zgonów rocznie, corocznie też dochodzi do 1,5 miliona nowych zakażeń. Do roku 2011 roku standardem leczenia zakażeń HCV pozostawała terapia skojarzona pegylowanym interferonem oraz rybawiryną. Jednakże wieloletnia praca naukowców doprowadziła do opracowania leków celujących bezpośrednio w białka wirusowe, tzw. direct acting anti-viral drugs (DAAs). Terapeutyki te cechują się bardzo wysokim wskaźnikiem skuteczności (powyżej 90%). Jednak wysokie koszty prowadzenia terapii przy pomocy DAAs, ograniczona jej dostępność, a także pojawianie się wariantów opornych na leczenie stanowią główne przeszkody w skutecznej kontroli rozprzestrzeniania się zakażeń wirusem HCV. Istnieje więc wciąż wielka potrzeba opracowania szczepionki profilaktycznej. Zadanie to jest jednak utrudnione przez wysoką zmienność genetyczną wirusa, a także brak dogłębnego zrozumienia mechanizmów wzbudzania odpowiedzi immunologicznej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C.

Glikoproteiny otoczkowe E1 i E2, tworzące na powierzchni wirionu HCV heterodimer i odpowiedzialne za wejście wirusa do komórki gospodarza, są głównym celem dla przeciwciał neutralizujących. Ektodomeny obu tych białek są silnie glikozylowane – glikany stanowią 1/3 masy heterodimeru E1E2. Pomimo dużej zmienności genetycznej, miejsca N-glikozylacji są silnie konserwowane, co może sugerować ich ważną rolę w funkcjonowaniu glikoprotein HCV. Co więcej, dane literaturowe wskazują na udział N-glikanów w ucieczce wariantów wirusowych przed działaniem układu immunologicznego gospodarza, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Można więc wnioskować, że wzór N-glikozylacji glikoprotein E1E2 może pełnić kluczową rolę w indukowaniu odpowiedzi ze strony przeciwciał neutralizujących przez potencjalne preparaty szczepionkowe.

Celem niniejszej pracy było poszukiwanie zależności pomiędzy zmiennością genetyczną glikoproteiny E2 wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), a odpowiedzią na terapię pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną u dzieci. W trakcie prowadzenia badań został udokumentowany związek pomiędzy mutacjami we wzorze N-glikozylacji białka E2, a zmniejszonym rozpoznawaniem epitopów przez przeciwciała neutralizujące.

Modelami użytymi w wykonanych badaniach były chimeryczne heterodimery glikoprotein E1E2 wirusa HCV składające się z białek uzyskanych ze szczepu referencyjnego H77c wirusa HCV (glikoproteina E1) oraz białek otrzymanych z materiału pochodzącego od pacjentów Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (glikoproteina E2). Istotnym celem pracy była analiza roli obecności/braku reszt cukrowych na powierzchni glikoproteiny E2 w procesie rozpoznawania przez przeciwciała neutralizujące. Co ważne, warianty glikoproteiny E2 niosące zmiany we wzorze N-glikozylacji obecne przed rozpoczęciem leczenia, w wyniku działania presji selekcyjnej, stawały się wariantami dominującymi w organizmie pacjenta.

Przeprowadzone badania pozwoliły na uzyskanie istotnych informacji na temat potencjalnego mechanizmu ucieczki wirusa HCV przed działaniem układu immunologicznego gospodarza, co może przyczynić się do opracowania skutecznej szczepionki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C.